

Totalsynthese von Preussochromon D &
Beiträge zur Totalsynthese von Preussochromon E & F

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Eric Kerste

aus Rotenburg a. d. Fulda

Marburg 2020

Die vorliegende Arbeit wurde am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität in Marburg unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert

in der Zeit von August 2016 bis April 2020 angefertigt.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

(Hochschulkennziffer 1180)

als Dissertation angenommen an: 14.08.2020

Erstgutachter: Prof. Dr. Ulrich Koert

Zweitgutachter: Prof. Dr. Eric Meggers

Eingereicht am: 10.07.2020

Tag der mündlichen Prüfung: 18.09.2020

Eric Kerste, geb. 24.09.1990 in Rotenburg a.d. Fulda

Aus dieser Arbeit gingen folgende Publikationen hervor:

- E. Kerste, K. Harms, U. Koert „Total Synthesis of (-)-Preussochromone D“ *Org. Lett.* **2019**, *21*, 11, 4374-4377.
- E. Kerste, M. P. Beller, U. Koert „Second Generation Total Synthesis of (-)-Preussochromone D“ *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, ASAP.

Erklärung

Hiermit bestätige ich, Eric Kerste, dass ich meine Dissertation **Totalsynthese von Preussochromon D & Beiträge zur Totalsynthese von Preussochromon E & F** selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe. Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg den 09.07.2020

Eric Kerste

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei **Prof. Dr. Ulrich Koert** für die Möglichkeit bedanken, meine Doktorarbeit im Bereich der Naturstoffsynthese durchzuführen. Die Laborbedingungen und die Betreuung waren durchgängig hervorragend und ich bin immer gerne zum Arbeiten auf die Lahnberge gefahren. **Prof. Dr. Eric Meggers** danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Martina Pfeiffer danke ich für die organisatorische Unterstützung während meiner Zeit im Arbeitskreis. Wenn Martina mal nicht da ist, bekommt man erst mal mit, wie viel Bürokratie sie eigentlich von einem fernhält. Dafür vielen Dank!

Allen **Service-Abteilungen** des Fachbereichs Chemie möchte ich ebenfalls meinen Dank aussprechen. Ohne die hervorragende Infrastruktur und Betreuung wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

Meinen Bodensatz-Labor-Kollegen **Timon „Kurt“ Kurzawa** und **Niklas „Rocko“ Klangwart** möchte ich für die alltägliche Belustigung im Labor danken, sowie dafür, dass sie nach fünf Kaffees (oder vor dem ersten) als Prellbock für meine gelegentlichen Launen hergehalten haben. Außerdem danke ich euch für die kontinuierliche Erweiterung meines musikalischen Horizonts und die danken Memes. Walter McDrys patentierte Trockenladungen waren ein Genuss. Außerdem danke ich **Jana Ulrich** für ihr kurzes, aber sehr farbenfrohes Intermezzo im Omega-Labor. Der Gamma-Box um **Michel Blitz, Peter Sušnik, Achim Merabet** und **Fredl Wagner** danke ich für die Bereitstellung ihrer Räumlichkeiten für die gelegentlichen abendlichen Zusammenkünfte in der Limo-Box und natürlich für das Bergmoney (*Brrrrt*). Auch wenn ihr jetzt alle weg seid, wird Achims Schuh wohl noch ne weile in der Box verbleiben. Der Beta-Box um **Christoph Middel, Marcus Müller, Lukas Zygalski** und **Matthias Tripp** danke ich für die Übernahme der Frühschicht und die zuverlässige Zustellung meiner Pakete. Eure Pentankannen hab ich immer am liebsten umgeworfen. Der alpha-Box um **Philipp Hofmann, Jannick Meinicke, Theodor Peez** und **Oliver Czech** danke ich dafür, dass sie (meistens) ein Hort der Ordnung im Kataster-Chaos waren. Außerdem sei euer ausgezeichneter Musikgeschmack hier noch einmal hervorgehoben. **Paul Beller**, dem Verstoßenen im Z-Labor, danke ich für den sehr produktiven Austausch von Ideen und Erfahrungen über das vergangene Jahr. Ich hätte mir keinen besseren Chromon-Buddy wünschen können. Die restlichen Preussochromone packst du locker. **Juliane Gaß, Stefan Weidemüller** und **Chiraf Souilah** danke

ich ebenfalls für die rege Teilnahme am Arbeitskreis-Sozialgefüge, ihr seid eine Bereicherung. Insgesamt danke ich euch allen dafür, dass ihr während der vergangenen Jahre nicht nur Kollegen, sondern auch Freunde wart.

Allen meinen Vertiefern und Bacheloranden danke ich ebenfalls, da sie neben mir vermutlich den größten Anteil an dieser Arbeit haben. Deshalb habt ihr es auch verdient alle namentlich erwähnt zu werden: **Markus, Henning, Shaggy, Luisa, Maike, Sebastian** und **Thomas**. Vielen Dank für euren Einsatz! Auch wenn ich die meisten von euch gnadenlos in synthetischen Sackgassen verheizt habe, war es sehr angenehm mit euch zu arbeiten und eure Ergebnisse haben diese Arbeit voran gebracht.

Allen **Altdoktoranden** und **Masteranden**, die hier jetzt keine Erwähnung fanden, möchte ich ebenfalls für ihren fachlichen und zwischenmenschlichen Einfluss auf diese Arbeit danken.

Meinen Eltern **Alfred** und **Beate**, sowie meiner restlichen Familie **Dajana, Martin** und **Benedikt**, danke ich für die bedingungslose Unterstützung während der vergangenen 9 Jahre. Egal ob durch finanzielle oder emotionale Unterstützung, ihr habt mir während dem Studium stets den Rücken freigehalten und damit diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht. Außerdem danke ich euch dafür, dass ihr immer Interesse an meinem Studium gezeigt habt, auch wenn es gegen Ende sehr Abstrakt und schwer greifbar wurde. Es tat gut gelegentlich mal in Heinebach abschalten zu können und den Uni-Stress hinter sich zu lassen.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Freundin **Nora** danken. Wenn es in den vergangenen Jahren stressig war, konnte ich immer zu dir und **Bibi** flüchten und dem Uni-Alltag entrinnen. Außerdem ist diese Arbeit zum größten Teil auf deiner Couch im Northeimer Corona-Lock-Down entstanden, von daher danke ich dir auch für die Bereitstellung der produktiven Arbeitsatmosphäre.

„But ultimately, stereochemistry reared its ugly head and I was only able to prepare an isomer...”

- Robert E. Ireland

Abkürzungsverzeichnis

Die Kenntnis von SI-Einheiten und Element-Symbolen wird vorausgesetzt. Für die Abkürzungen bezüglich der NMR-Auswertung sei auf Kapitel E.1 verwiesen.

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	DMSO	Dimethylsulfoxid
Äq.	Äquivalente	d.r.	engl.: <i>diastereomeric ratio</i>
BINAP	(2,2-Bis(diphenylphosphino)-1,1-binaphthyl)	ECD	engl.: <i>electronic circular dichroism</i>
b.r.s.m.	engl.: <i>based on recovered starting material</i>	ee	engl.: <i>enantiomeric excess</i>
CB	Catecholboran	equiv.	engl.: <i>equivalents</i>
CBS	COREY-BAKSHI-SHIBATA	et al.	lat. <i>et alii</i>
CD	Circulardichroismus	HMDS	Hexamethyldisilazan
CPME	Cyclopentylmethylether	HPLC	engl.: <i>high pressure liquid chromatography</i>
CSA	engl.: <i>camphersulfonic acid</i>	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	Ipc	<i>Iso</i> -pinocamphenyl
DBU	Diazabicycloundecen	Kat.	Katalysator
DCE	Dichlorethan	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	LDA	Lithiumdiisopropylamin
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	MDA	Methyldiazoacetat
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	Menth.	Menthol oder menthyl
DIPAMP	1,2-Ethandiylbis[(<i>o</i> -methoxyphenyl)phenylphosphin]	MTBE	Methyltertbutylether
DIPEA	Diisopropylethylamin	MW	Mikrowelle
DMDO	Dimethyldioxiran	<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
DMEAD	Di-2-methoxyethyl azodicarboxylat	NMR	engl.: <i>nuclear magnetic resonance</i>
DMF	Dimethylformamid	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan	NOESY	engl.: <i>nuclear overhauser enhancement spectroscopy</i>
DMPU	engl.: <i>Dimethylpropyleneurea</i>	quant.	quantitativ
		R _f	engl.: <i>retarding front</i>

RT	Raumtemperatur
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl- piperidinoxyl
TES	Triethylsilyl
TFA	engl.: <i>trifluoroacetic acid</i>
TFDO	Methyl(trifluoromethyl)- dioxiran
TFPAA	engl.: <i>trifluoroperacetic acid</i>
THF	Tetrahydrofuran
TMP	Tetramethylpiperidin
TMS	Trimethylsilyl
Umkrist.	Umkristallisation
ZACA	engl.: <i>zirconium-catalyzed asymmetric carbo- alumination (reaction)</i>

Inhaltsverzeichnis

A Einleitung	1
A.1 Chromenone- und Chromanone in der Natur- und Wirkstoffsynthese	1
A.2 Preussochromone	4
A.3 Synthese von Tetrahydrocyclopenta[b]chromanonen.....	5
A.4 Enantioselektive 1,4-Additionen an Chromenone	11
A.5 Intramolekulare Aldoladditionen an vicinalen Tricarbonylen.....	15
B Preussochromon D	17
B.1 Zielsetzung	17
B.2 Retrosynthetische Analyse.....	18
B.3 Synthesedurchführung.....	19
B.3.1 Racemische Vorarbeiten.....	19
B.3.2 Stereoselektive Synthese des α -Diazo- β -ketoesters.....	26
B.3.3 Endgame: Vicinales Tricarbonyl.....	55
B.3.4 Endgame: α -Keto- β -hydroxyester	58
C Preussochromon E und F	68
C.1 Zielsetzung.....	68
C.2 Retrosynthetische Analyse	69
C.3 Synthesedurchführung	72
C.3.1 Epimerisierung von 234.....	72
C.3.2 Aldolkondensations-Route	75
C.3.3 Asymmetrische 1,4-Addition mit Silylketenacetalen	78
C.3.4 REFORMATZKI-Route	86
C.3.5 Olefinierungsroute	90
C.3.6 GRUBBS-Route.....	92
C.4 Stand der Forschung & Ausblick	99
D Zusammenfassung	100
D Summary	105
E Experimental Section	110

E.1 Methods and Materials.....	110
E.2 Synthetic procedures Preussochromone D	111
E.3 Synthetic procedures Preussochromone E & F.....	201
F X-Ray Crystallography	235
F.1 Alcohol 112	235
F.2 3,5- <i>epi</i> -Preussochromon F (121).....	237
F.3 10- <i>epi</i> -Preussochromon D (234).....	239
G Literatur	241

A Einleitung

A.1 Chromenone- und Chromanone in der Natur- und Wirkstoffsynthese

Als Teilstruktur vieler pflanzlicher Sekundärmetabolite sind Chromenone (**1**) (auch: Chromone) und Chromanone (**9-14**) weitverbreitete Struktur motive in der Natur und somit auch in vielen Naturstoffen.^[1] Strukturell sind sie eng verwandt mit den Chromenen (**5-8**) und Chromanen (**15-16**, siehe Abbildung 1) die sich ebenso wie Chromenone (**1**) und Chromanone (**9-14**) in der Sättigung des nicht-aromatischen B-Rings unterscheiden. Je nach Positionierung der Heteroatome lassen sich die Chromanone in 6 verschiedene Konstitutionsisomere unterteilen (**9-14**). Im Falle der Chromenone sind drei Konstitutionsisomere möglich, wobei die Lactone **3** und **4** als Cumarine bezeichnet werden. Alle in Abbildung 1 dargestellten Verbindungen sind zudem als Thioanaloga bekannt (für Beispiel siehe **2**). Des besseren Verständnisses halber werden die für diese Arbeit relevanten Isomere 4-Chromenon **1** und 4-Chromanon **9** im Folgenden verallgemeinert als Chromenon (**1**) und Chromanon (**9**) bezeichnet.

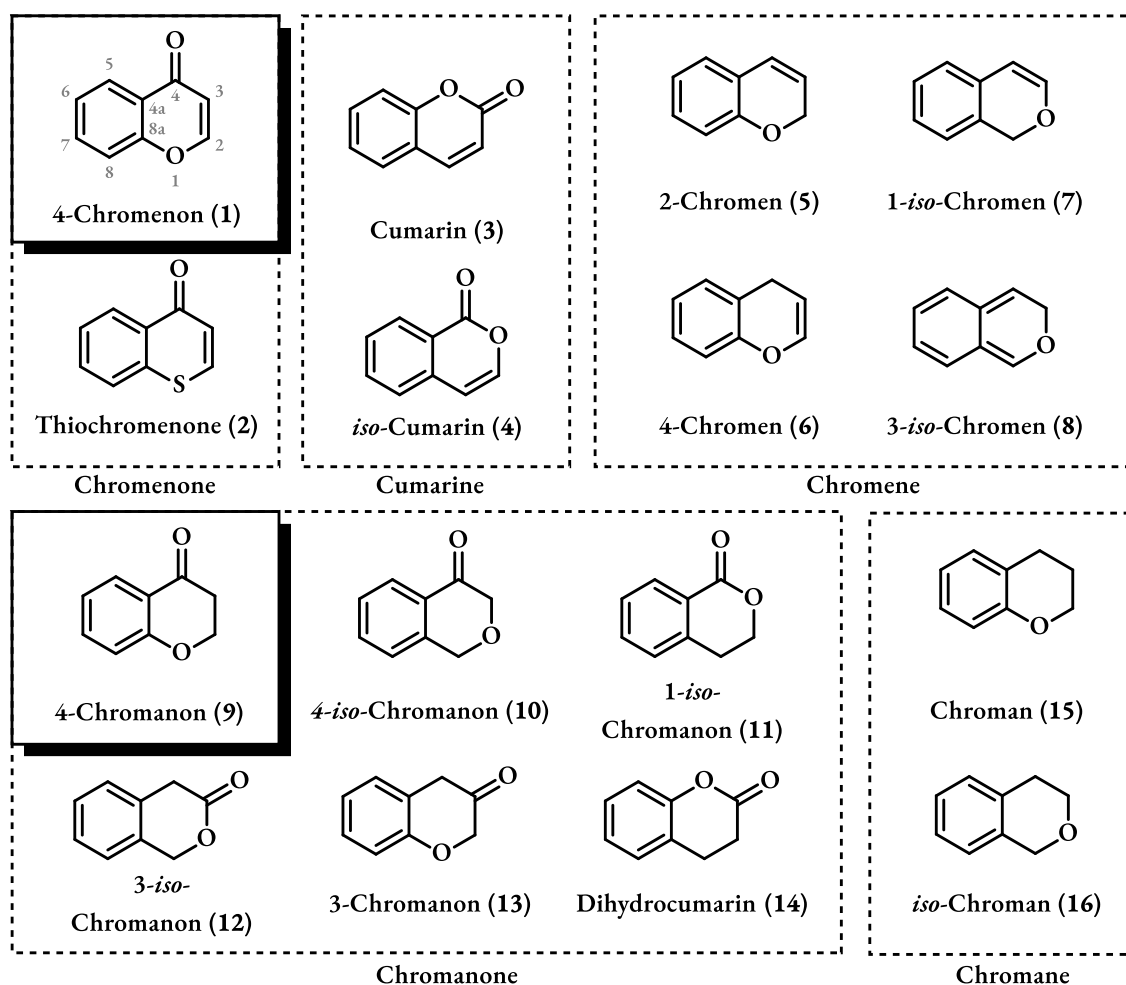


Abbildung 1. Übersicht - Chromenone, Chromanone und strukturverwandte Verbindungsklassen.

Neben den in Abbildung 1 vorgestellten simpelsten Vertretern der Strukturklassen **1-16**, können Chromenone (**1**) und Chromanone (**9**) auch als Substruktur anderer Verbindungsklassen auftreten. Dabei handelt es sich meist um anellierte Verbindungen wie Xanthone (**20**) oder um Chromenone und Chromanone mit Phenyl-Substituenten in 2- oder 3-Position, sogenannte Flavone (**17, 18**) beziehungsweise Flavanone (**19**, siehe Abbildung 2).

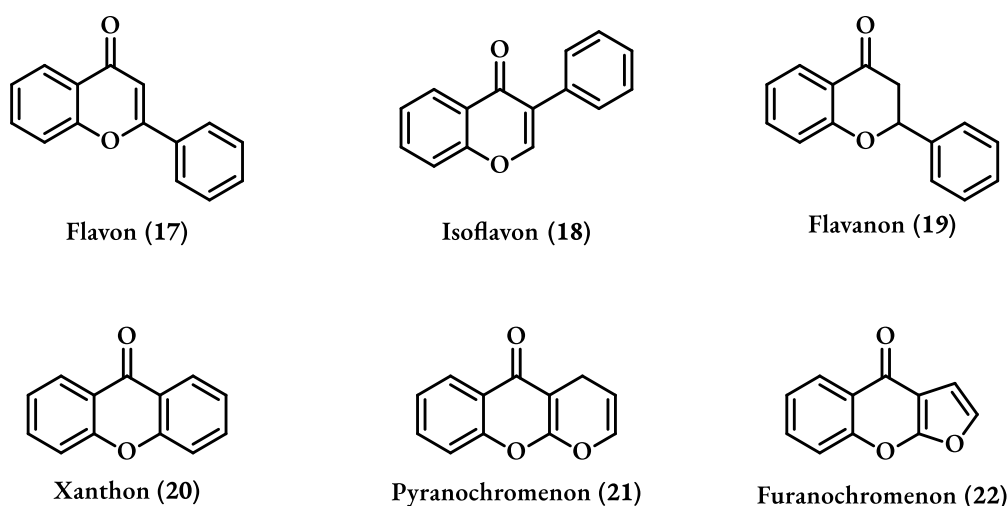


Abbildung 2. Flavonoide und anellierte Chromenone.

Ebenso wie die simplen Chromanone (**9**) und Chromenone (**1**) sind Flav(an)one (**17-19**) und Xanthone (**20**) häufige Struktur motive in Naturstoffen und können ebenfalls in eine Vielzahl von Konstitutions- und Substitutionsisomere unterteilt werden. Seit im Jahr 1930 mit Rutin (**23**, siehe Abbildung 3) das erste natürliche Flavon aus Orangen isoliert wurde, konnten bis heute etwa 8000 natürlich vorkommende Flavonoide^[2] und etwa 1500 Xanthon-basierte Naturstoffe^[3] isoliert und charakterisiert werden. Hinzu kommen über 100 Chromenon-basierte Naturstoffe die im Zeitraum von 2009 bis 2017 isoliert wurden und sich nicht den Flavonoiden (**17-19**) und Xanthonen (**20**) zuordnen lassen.^[1,4]

Abhängig vom Substitutionsmuster des aromatischen Ringes sowie der Reste in 2- und 3-Position (für Zählweise siehe Abbildung 1) weisen diese Naturstoffe eine breite Palette an biologischen Aktivitäten auf. So können Chromenon-Derivate beispielsweise entzündungshemmende-^[5], cytotoxische-^[6], neurotoxische-^[7] oder antivirale^[8] Aktivität besitzen oder auch als Immunmodulatoren^[9] oder Antioxidantien^[10] agieren.

Aufgrund dieser Vielfältigkeit in biologischer Aktivität sowie ihres häufigen Auftretens in der Natur stellen Chromenone (**1**) und Chromanone (**9**) ein interessantes Leitmotiv für die medizinische Chemie dar. In vielen Krankheitsfeldern wie Diabetes- und Krebsbekämpfung^[4] sowie der Suche nach antimikrobiellen, antiviralen und entzündungshemmenden Wirkstoffen^[1] dienen sie als Grundlage für ein breites Spektrum vielversprechender *Screening*-Kandidaten oder werden als Bioisostere für Hydantoin-Funktionen eingesetzt.^[11] Wirkstoffe wie Alvocidib (**25**), Pranlukast (**27**) und Natrium-Chromoglykat (**26**) basieren auf Chromenon- beziehungsweise Flavon-Grundgerüsten^[1] und teilweise finden Naturstoffe wie das auf Flavanon-basierende Hesperetin (**24**) sogar direkt als Cholesterin-Hemmer Anwendung in der Medizin.^[12]

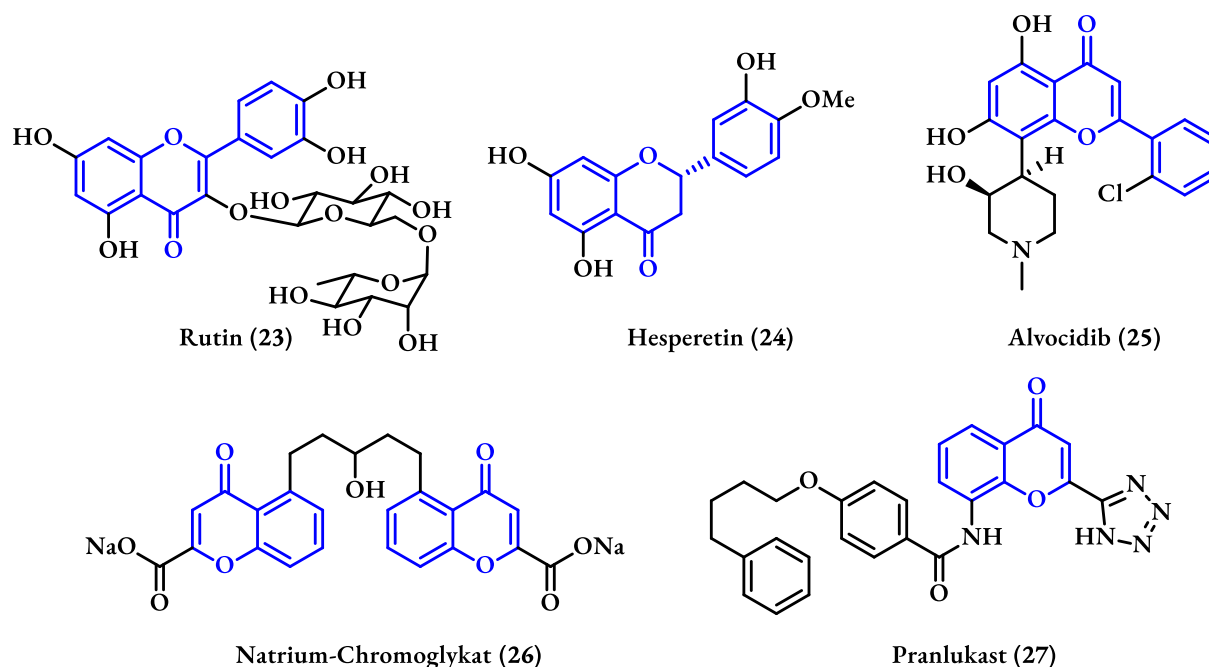


Abbildung 3. Chromenon- und Chromanon basierte Natur- und Wirkstoffe.

Aufgrund des therapeutischen Potenzials von Chromenon-Derivaten wurden zudem gezielt Struktur-Wirkungsbeziehungen von verschiedenen Chromenonen verglichen, um Aussagen über einzelne Strukturmodule und deren biologische Wirkung treffen zu können. Die entsprechenden strukturellen Modifikationen mit ihrem jeweiligen Einfluss auf die pharmazeutischen Eigenschaften sind in Abbildung 4 dargestellt.^[13]

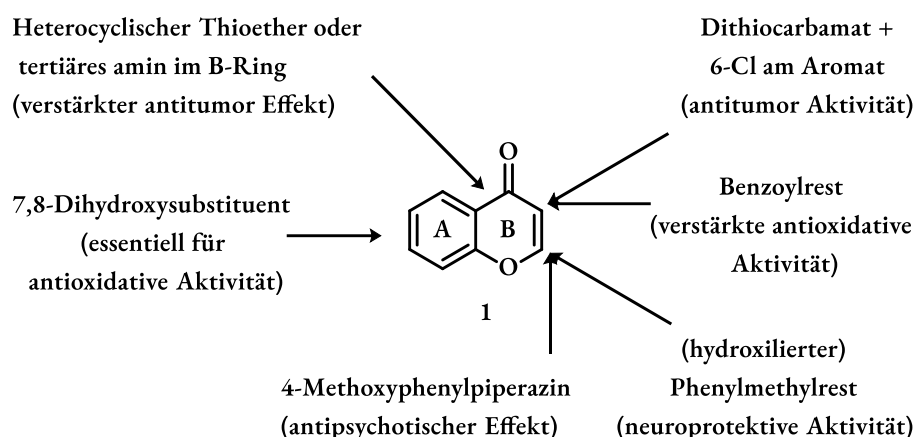


Abbildung 4. Struktur-Wirkungsbeziehungen von Chromenonen.

A.2 Preussochromone

Unter den in Kapitel A.1 beschriebenen 100 neuartigen Chromenon-basierten Naturstoffen befinden sich auch die im Jahr 2012 isolierten Preussochromone A, B und C sowie die Chromanone D bis F (**28-33**, siehe Abbildung 5). Die sechs Naturstoffe und ein bereits bekanntes Xanthon-Derivat konnten aus dem Ethylacetat-Extrakt einer Feststoff-Fermentationskultur des Fungus *Preussia Africana* isoliert werden.^[14] Die Strukturaufklärung und die Bestimmung der relativen Stereochemie erfolgte über Massenspektrometrie, NMR-Spektroskopie (¹H und ¹³C) und Kristallstrukturanalyse (für Preussochromon D). Um die absolute Stereochemie festzustellen, wurden MOSHER-Ester Analysen durchgeführt sowie experimentelle CD und ECD Spektren aufgenommen und mit berechneten Spektren verglichen.^[14]

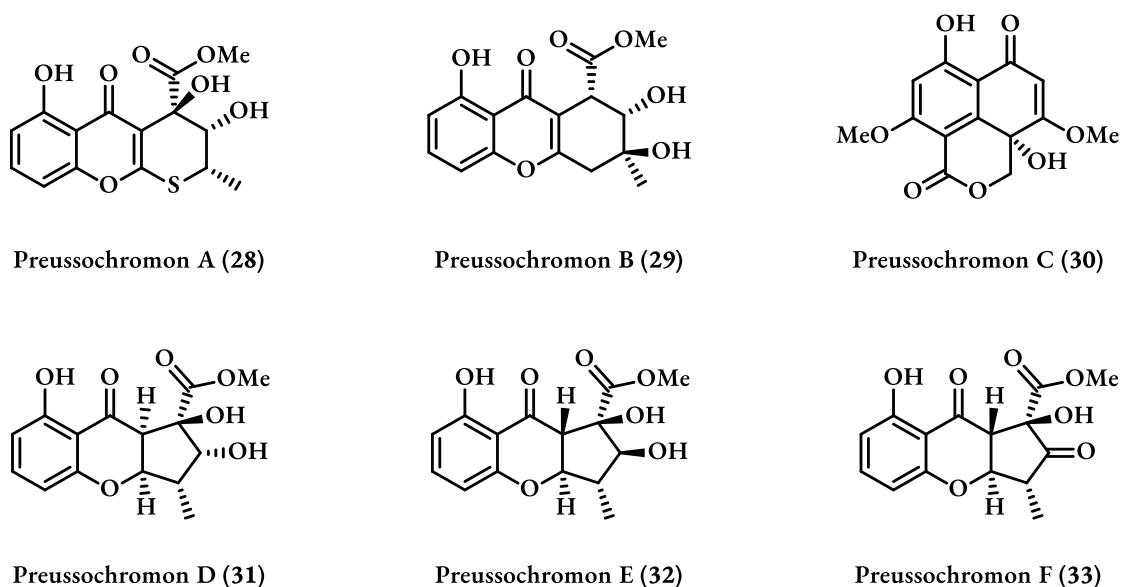


Abbildung 5. Struktur-Übersicht der Preussochromone A-F.

Alle Preussochromone wurden bezüglich ihrer Aktivität gegenüber den vier menschlichen Krebszelllinien HeLa (Gebärmutterkrebszellen), A549 (Lungenkrebszellen), MCF-7 (Brustkrebszellen) und HCT116 (Darmkrebszellen) getestet. Während Preussochromon B, D, E und F (**29,31-33**) keine nennenswerte Aktivität aufwiesen, zeigten Preussochromon A (**28**) und C (**30**) signifikante Cytotoxizität gegenüber A549 Zelllinien ($IC_{50} = 8.34 \mu\text{mol}$ (für A), $5.75 \mu\text{mol}$ (für C)) und moderate Aktivität gegenüber HeLa- ($IC_{50} = 25.5 \mu\text{mol}$ (für A), $29.7 \mu\text{mol}$ (für C)) und HCT116 Zelllinien ($IC_{50} = 25.9 \mu\text{mol}$ (für A), $15.1 \mu\text{mol}$ (für C)).^[14] Die Cytotoxizität gegenüber HeLa Zelllinien ist somit vergleichbar mit der von *cis*-Platin ($IC_{50} = 5.51 \mu\text{mol}$).^[14] Als biologisch aktives Preussochromon und zudem erstes natürlich vorkommendes Thiopyrano-Chromenon stellt Preussochromon A (**28**) ein interessantes Zielmolekül für eine Totalsynthese dar. Aufgrund der hohen Dichte an Stereoinformation in ihrem Cyclopentan-Ring (beziehungsweise Cyclopentanon-Ring) stellen die drei Preussochromone D, E und F (**31-33**) ebenfalls interessante Zielstrukturen für die Naturstoffsynthese dar. Da sich die drei Preussochromone (**31-33**) ausschließlich in ihrer *cis*-beziehungsweise *trans*-Anellierung sowie der Oxidationsstufe in β -Position des Esters unterscheiden, liegt zudem die Möglichkeit nahe, alle drei Naturstoffe auf einer ähnlichen Route zu synthetisieren.

A.3 Synthese von Tetrahydrocyclopenta[b]chromanonen

Anellierte Chromanone mit einem cyclopentyl-C-Ring wie Preussochromon D, E und F (**31-33**) werden als Tetrahydrocyclopenta[b]chromanone (**38**) bezeichnet und sind ein wiederkehrendes Strukturmotiv in vielen isolierten Naturstoffen der jüngeren Vergangenheit wie Diaportheon B (**34**)^[15], *ent*-Epicatechinoceanothic acid A (**35**)^[16], Meroterpenoid 22b (**36**)^[17] und Pseudobruceol-I (**37**)^[18] (siehe Abbildung 6). Trotz der augenscheinlich simplen Struktur gibt es nur eine Handvoll Literaturbeispiele für den synthetischen Zugang zu diesem 6-6-5-Tricyclischen Grundgerüst. Dieses Kapitel soll einen kurzen historischen Überblick über mögliche Synthesestrategien und bereits etablierte diastereo- und enantioselektive Synthesen geben.

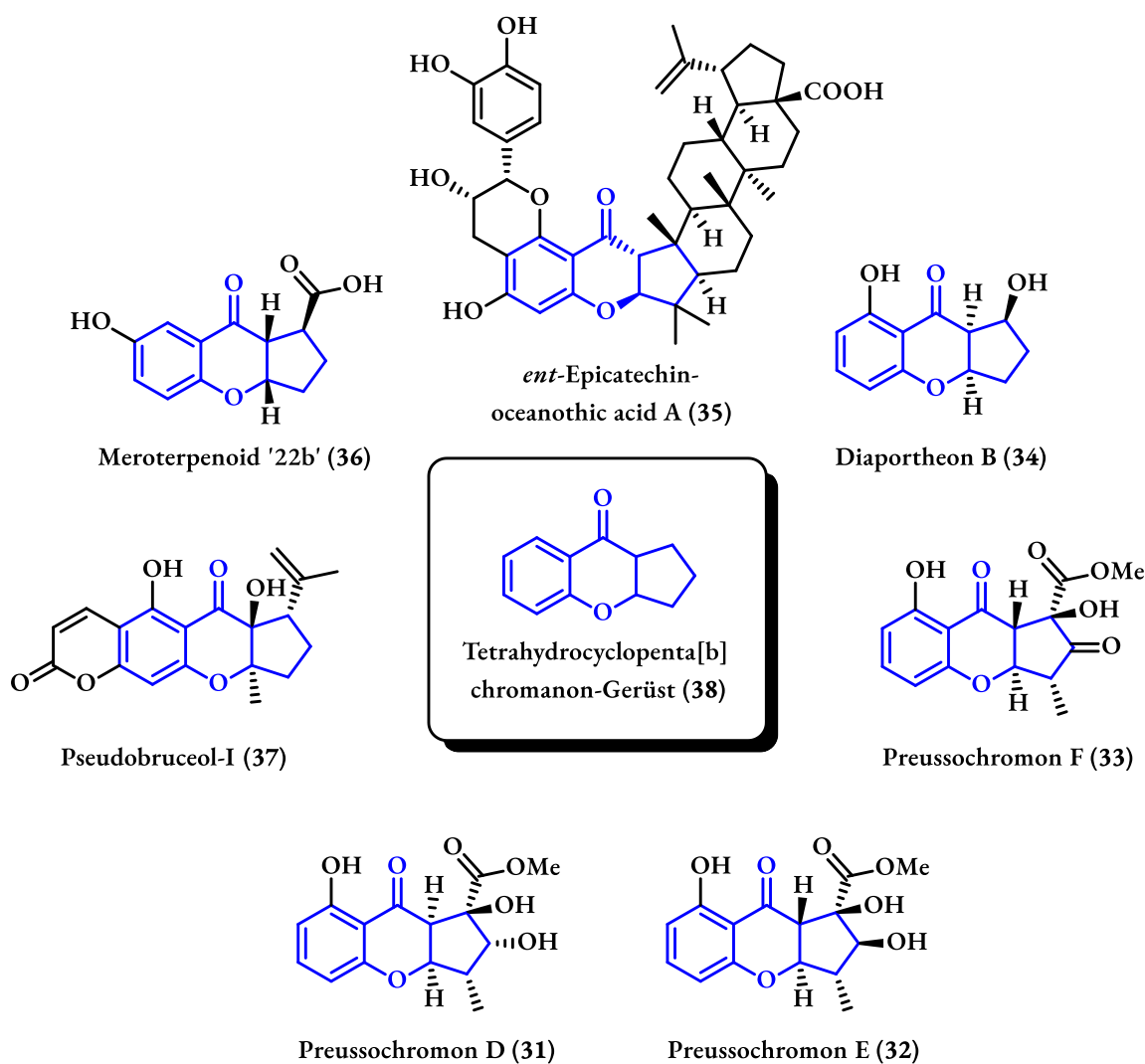


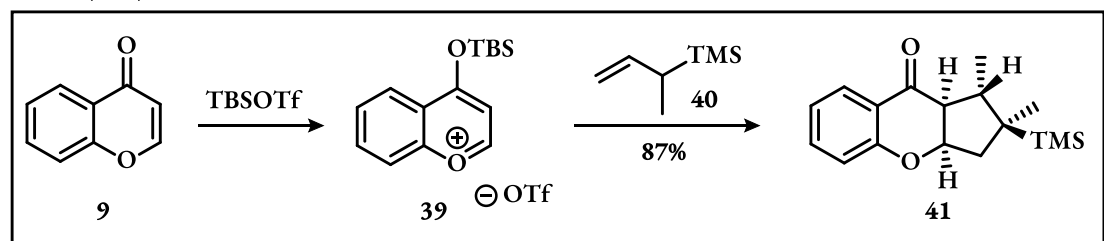
Abbildung 6. Strukturen verschiedener Tetrahydrocyclopenta[b]chromanon-Naturstoffe.

Obwohl die Synthese des ersten Chromanons durch ARNDT und KÄLLNER bereits fast 100 Jahre zurückliegt^[19], wurde das erste synthetisch dargestellte Tetrahydrocyclopenta[b]chromanon (**41**) erst 70 Jahre später von AKIBA und Mitarbeitern im Jahr 1990 berichtet (siehe Schema 1, AKIBA).^[20,21] Bei der Addition von Allylsilanen und Allylstannanen an Benzopyryliumsalze (**39**) wurde unter Verwendung von Allylsilan **40** unerwarteterweise eine [2+3]-Cyclisierung zu Tricyclus **41** beobachtet. Das Tetrahydrocyclopenta[b]chromanon (**41**) konnte in guten Ausbeuten isoliert und charakterisiert werden, blieb allerdings das einzige von AKIBA *et al.* beschriebene Beispiel. Alle anderen untersuchten Allyl-Nukleophile lieferten ausschließlich das ursprünglich angestrebte 2-Additionsprodukt ohne nachfolgende Cyclisierung.

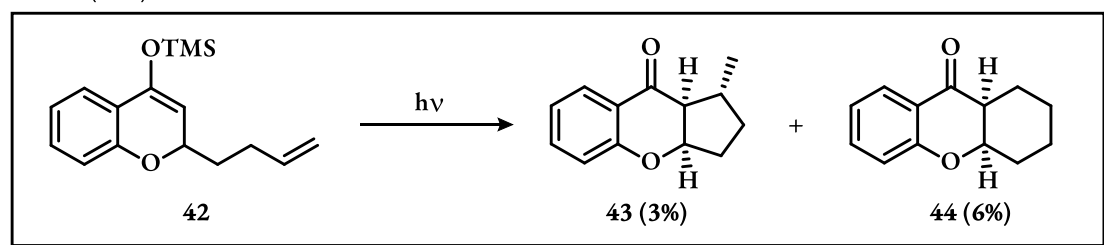
Etwas gezielter gelang knapp 10 Jahre später HINTZ *et al.* die Synthese eines methylierten Derivats (**43**) in 3% Ausbeute via oxidativem photoinduziertem Elektronentransfer^[22] sowie RANU

et al. unter stark aciden Bedingungen aus Phenol (**45**) und 1-Cyclopentencarbonsäure (**46**, siehe Schema 1, HINTZ und RANU).^[23] In beiden Fällen dienten die Tricyclen (**43**, *cis*-**38**) jedoch nur zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus‘ beziehungsweise als Substrat für die Untersuchung einer Umlagerungsreaktion und die Synthese wurde dementsprechend nicht weitergehend untersucht.

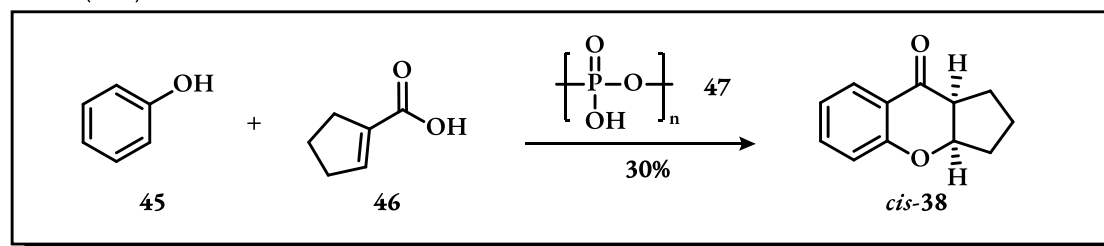
AKIBA (1990)



HINTZ (1998)

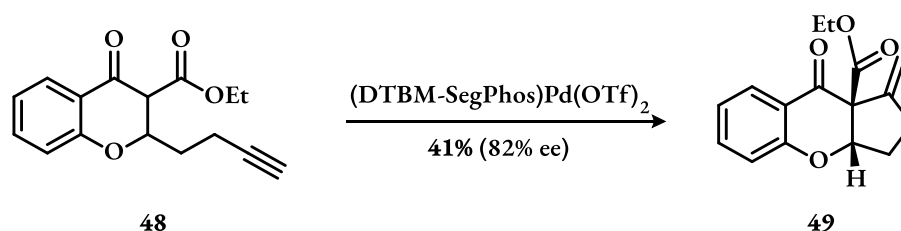


RANU (1999)



Schema 1. Erste Synthesen von Tetrahydrocyclopenta[b]chromanonen.

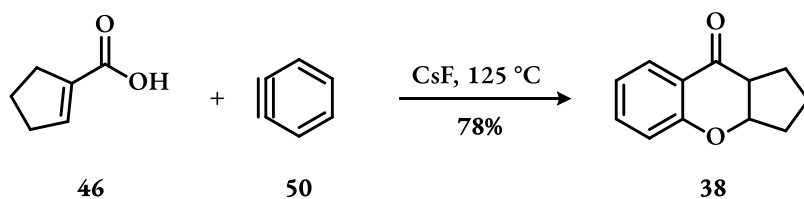
Die erste enantioselektive Synthese eines Tetrahydrocyclopenta[b]chromanons (**49**) wurde 2005 von CORKEY *et al.* berichtet. In einer Palladium-katalysierten CONIA-En Reaktion gelang die Synthese des α -acylierten Cyclopentans **49** in 41% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 82% (siehe Schema 2).^[24] Die Synthese des Tricyclus‘ wurde jedoch nur berichtet um die Eignung der CONIA-En Reaktion an cyclischen Ketonen zu demonstrieren und nicht näher untersucht.



Schema 2. Erste Enantioselektive Synthese eines Tetrahydrocyclopenta[b]chromanons.

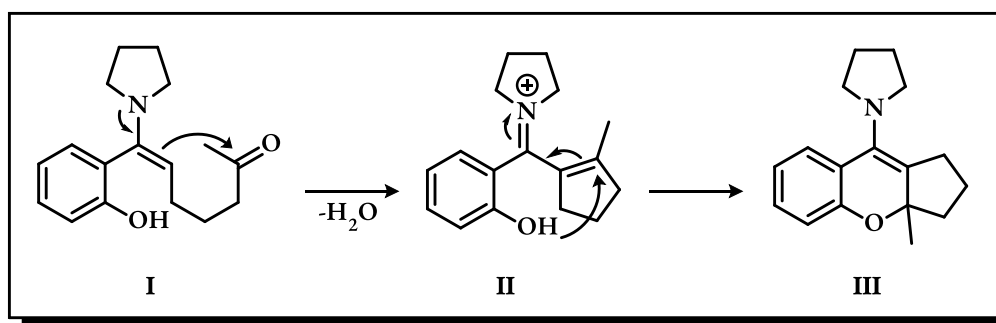
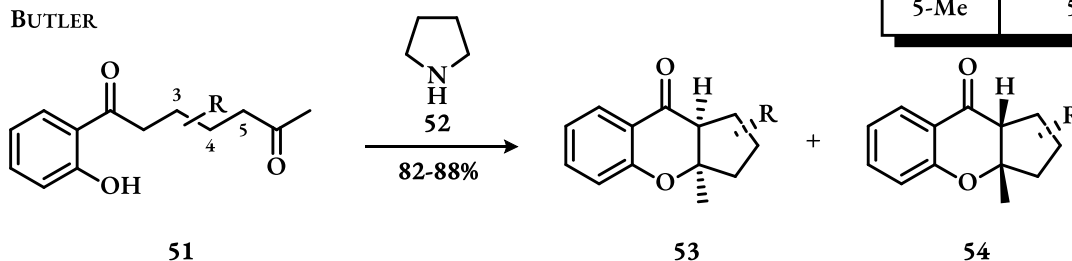
5 Jahre später wurde erstmals gezielt nach einer synthetischen Strategie zum Aufbau von Tetrahydrocyclopenta[b]chromanon-Gerüsten gesucht. Zunächst gelangen DUBROVSKIY *et al.* bei der Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu Xanthon- und Chromanon-Derivaten die Synthese eines unsubstituierten Tetrahydrocyclopenta[b]chromanons (**38**, siehe Schema 3) in guter Ausbeute aus 1-Cyclopentencarbonsäure (**46**) und Benzin (**50**).^[25,26] Wenige Tage später publizierten BUTLER *et al.* eine eingehende Untersuchung zur organokatalysierten Synthese von Tetrahydrocyclopenta[b]-chromanonen (siehe Schema 3, **53**, **54**) aus 1,6-Diketonen (**51**).^[27] Mit Pyrrolidin (**52**) als Organokatalysator gelang die Synthese verschieden substituierter Cyclopentan-Derivate (**53**, **54**) in durchweg guten Ausbeuten und (je nach Position des Substituenten) mäßigen bis guten Diastereoselektivitäten. Dies ermöglichte erstmals die gezielte Variation des Substitutionsmusters am Cyclopentanring bei gleichbleibend guten Ausbeuten. Mechanistisch verläuft die Reaktion vermutlich über eine Enamin-katalysierte intramolekulare Kondensationsreaktion (**I**→**II**) mit nachfolgender Oxa-MICHAEL-Addition des Phenols (siehe Schema 3, **II**→**III**).^[27]

DUBROVSKIY



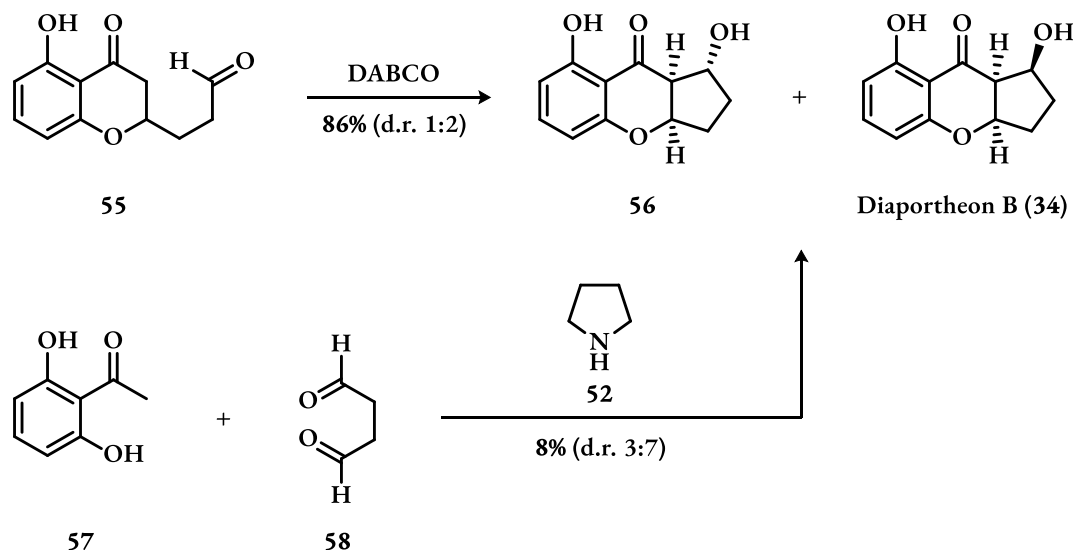
R	d.r. (53 : 54)
3-Me	9:1
4-Me	2:1
5-Me	5:1

BUTLER



Schema 3. Erste gezielte Synthesen des Tetrahydrocyclopenta[b]chromanongerüsts.

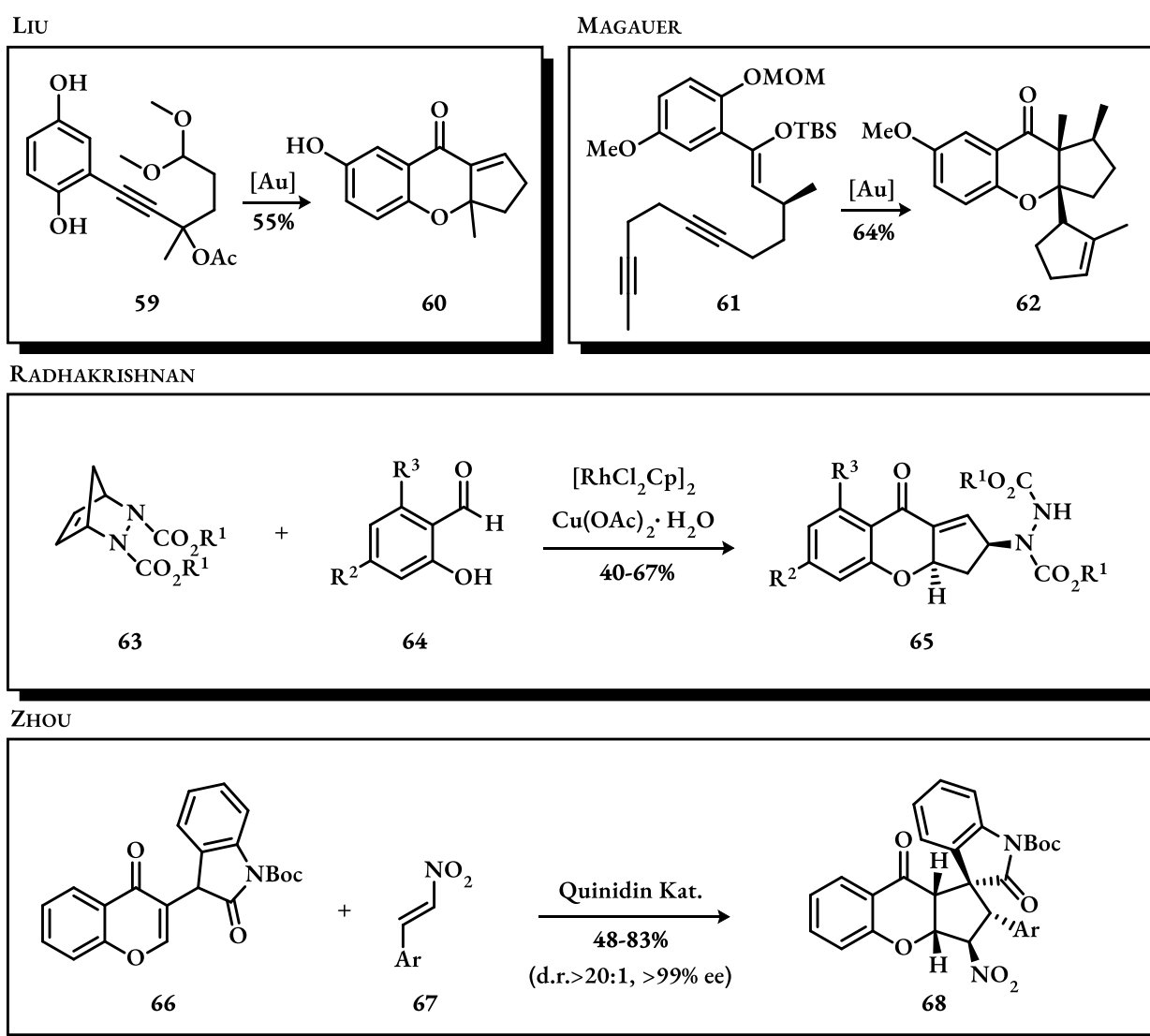
Die von BUTLER etablierte Synthesestrategie wurde von SWAROOP *et al.* in ihren Bemühungen zur Totalsynthese von Diaportheon B (**34**) aufgegriffen und optimiert (siehe Schema 4).^[28] So gelang es nicht nur Diaportheon B (**34**) in einer 3-stufigen Synthese in 61% Ausbeute darzustellen, sondern es konnte auch eine einstufige Synthese von monohydroxilierten Tetrahydrocyclopenta[b]-chromanonen (**34**, **56**) aus den gängigen kommerziell erhältlichen Edukten **57** und **58** entwickelt werden. Die organokatalytische Cyclisierung verlief jedoch in beiden Fällen nur mit mäßigen Diastereoselektivitäten. Ein Versuch die Cyclisierung enantioselektiv mit chiralen Enaminen durchzuführen scheiterte an mangelnder Reaktivität der Substrate. Generell zeigten die Cyclisierungsbedingungen nicht viel Spielraum für Variation. Während die Amin-Basen 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) und Pyrrolidin (**52**) gute Reaktivität zeigten, wurde mit Alkoholaten oder anorganischen Basen ausschließlich Zersetzung beobachtet. Auch LEWIS- und BRØNSTED-Säuren führten nicht zur gewünschten Cyclisierung. Offensichtlich spielt jedoch das eingesetzte Lösungsmittel eine gewisse Rolle in der Diastereoselektivität der Addition. Während in Toluol 1:1-Gemische aus **56** und **34** lieferte, konnte die Diastereoselektivität in Acetonitril auf 1:2 zugunsten von Diaportheon B (**34**) maximiert werden.



Schema 4. Racemische Totalsynthese von Diaportheon B (**34**).

Nach der Totalsynthese von Diaportheon B (**34**) wurden zunehmend Zugänge zu höhersubstituierten Tetrahydrocyclopenta[b]chromanonen untersucht. LIU *et al.*^[29] sowie MAGAUER *et al.*^[30] gelang während ihrer Arbeiten an den Totalsynthesen von Ganocin B und C sowie (+)-Aureol die Synthese komplexerer Tricyclen (**60**, **62**) durch Gold-katalysierte

Kaskadencyclisierungen (siehe Schema 5, MAGAUER und LIU). RADHAKRISHNAN *et al.* etablierten eine Rhodium-katalysierte oxidative Kupplung von Salicylaldehyden (**64**) mit azabicyclischen Alkenen (**63**), die die Synthese verschiedener Tetrahydrocyclopenta[b]chromanone (**65**) in 40-67% Ausbeute erlaubte.^[31,32] Elektronenarme Salicylaldehyde reagieren unter den Bedingungen allerdings nicht, was die Substratbreite mindert (siehe Schema 5, RADHAKRISHNAN). Im vergangenen Jahr berichteten ZHOU *et al.* von einer organokatalytischen inter- und intramolekularen Domino-MICHAEL-Addition für die Synthese von Tetrahydrocyclopenta-[b]chromanonen (**68**) in moderaten bis guten Ausbeuten (siehe Schema 5, ZHOU).^[33]



Schema 5. Aktuelle Beispiele für die Synthese (chiraler) Tetrahydrocyclopenta[b]chromanone.

Die resultierenden Cyclopentane (**68**) sind fünffach substituiert und alle fünf Stereozentren werden mit hervorragenden Enantio- und Diastereoselektivitäten in einem Schritt aufgebaut. Die

Substratbreite ist jedoch auch hier limitiert, da das eingesetzte Nitroalken **67** einen aromatischen Substituenten und das Chromenon **66** einen Oxindol-Rest tragen muss um die gewünschte Reaktivität zu garantieren.

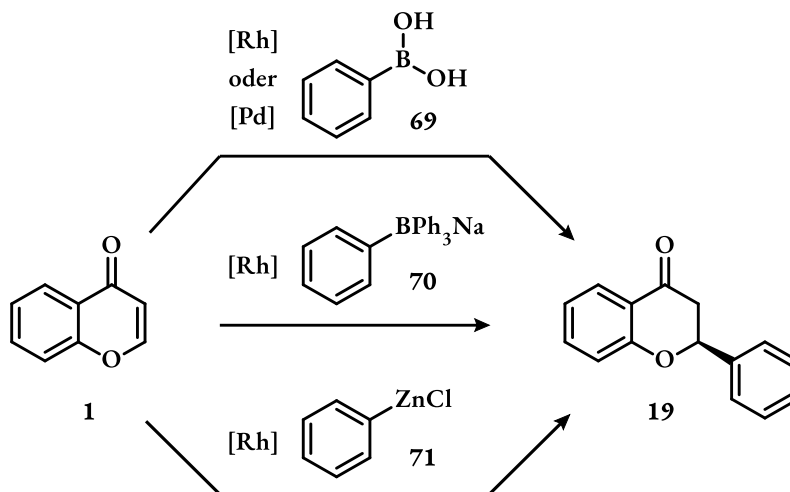
Trotz ihres simplen Grundgerüsts sind Tetrahydrocyclopenta[b]chromanone (**38**) also ein bislang nur sporadisch untersuchtes Strukturmotiv und ihre Synthese stellt auch heute weiterhin eine Herausforderung dar. Aufgrund der gleichbleibend guten Ausbeuten bei unterschiedlichen Substitutionsmustern sowie der Unabhängigkeit von speziellen funktionellen Gruppen bietet BUTLERS und SWAROOPS Ansatz (siehe Schemata 3,4) eines intramolekularen organokatalysierten Ringschlusses die attraktivste Option zum Aufbau der Tetrahydrocyclopenta[b]preussochromanone (**31-33**). Um das dafür benötigte 1,6-Diketon aufzubauen muss zunächst eine Seitenkette in 2-Position des Chromanons angebracht werden. Da sich dafür die 1,4-Addition an ein Chromenon anbietet und das Stereozentrum in 2-Position offenkundig signifikanten Einfluss auf die bei der Cyclisierung aufzubauenden Stereozentren ausübt^[22,24,27,28], soll im folgenden Kapitel ein kurzer Literaturüberblick über asymmetrische 1,4-Additionen an Chromenonen gegeben werden.

A.4 Enantioselektive 1,4-Additionen an Chromenone

Ähnlich wie die im vorangegangenen Kapitel A.3 beschriebene Synthese von Tetrahydrocyclopenta[b]chromanonen (**38**), steckt auch die Entwicklung von asymmetrischen 1,4-Additionen an Chromenone noch in den Kinderschuhen. 17 der 18 relevanten Publikationen zu diesem Thema wurden in den letzten 10 Jahren veröffentlicht. Lässt man die auf Flavanonsynthese fokussierten Werke außer Acht, wurden 7 der 9 übrigen Publikationen im Zeitraum dieser Promotion angefertigt. Die Synthese von 2-substituierten Chromanonen mittels 1,4-Addition an Chromenone ist dementsprechend ein hochaktuelles Thema und von synthetischem Interesse.

Da Flavanone **19** mutmaßlich den Löwenanteil der Chromanon-basierten Natur- und Wirkstoffe ausmachen, ist die hohe Zahl diesbezüglicher Veröffentlichungen im vergangenen Jahrzehnt nicht verwunderlich. Der synthetische Ansatz basiert dabei meist auf Rhodium-katalysierten (seltener: Palladium-katalysierten) 1,4-Additionen von Boronsäuren (**69**) an Chromenone (**1**, siehe Schema 6). Die Halbraumdifferenzierung wird dabei jeweils von chiralen Bissulfoxid-^[34], Bisphosphin-^[35-38], Dien-^[39], Pyridinoxazolin^[40]- oder Heterodisulfoxid^[41]-Liganden gesteuert.

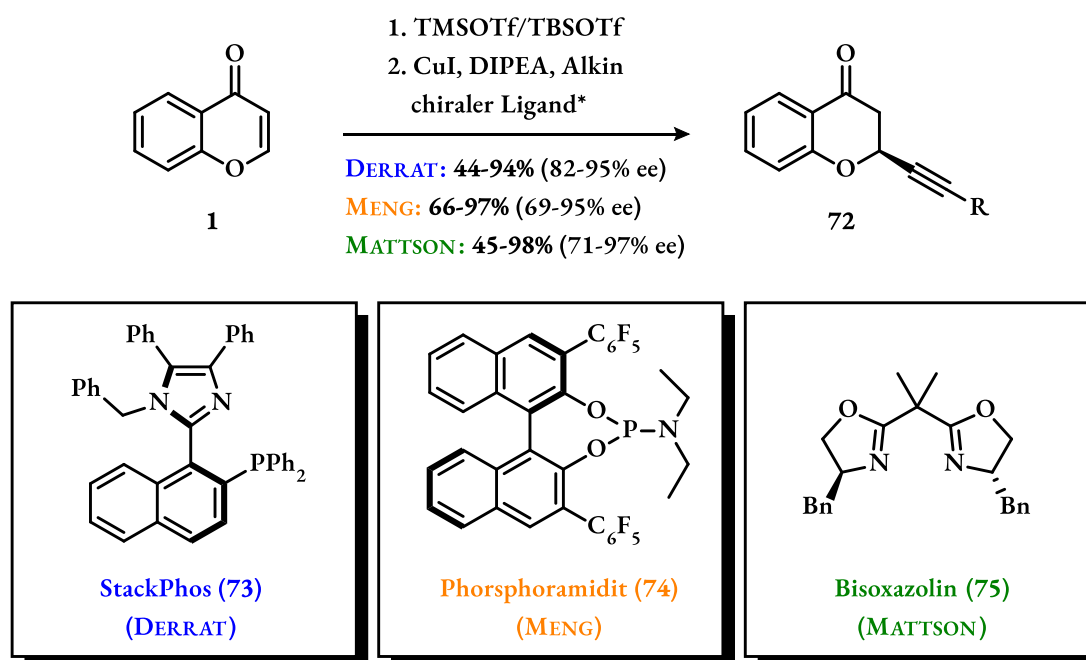
Neben Arylboronsäuren wurden auch Additionen von Natriumtetraarylboraten (**70**)^[34] und Arylzinkchloriden (**71**)^[38] unter analogen Bedingungen untersucht. In allen Beispielen wurden exzellente Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten erreicht.



Schema 6. Übersicht über enantioselektive Flavonsynthesen.

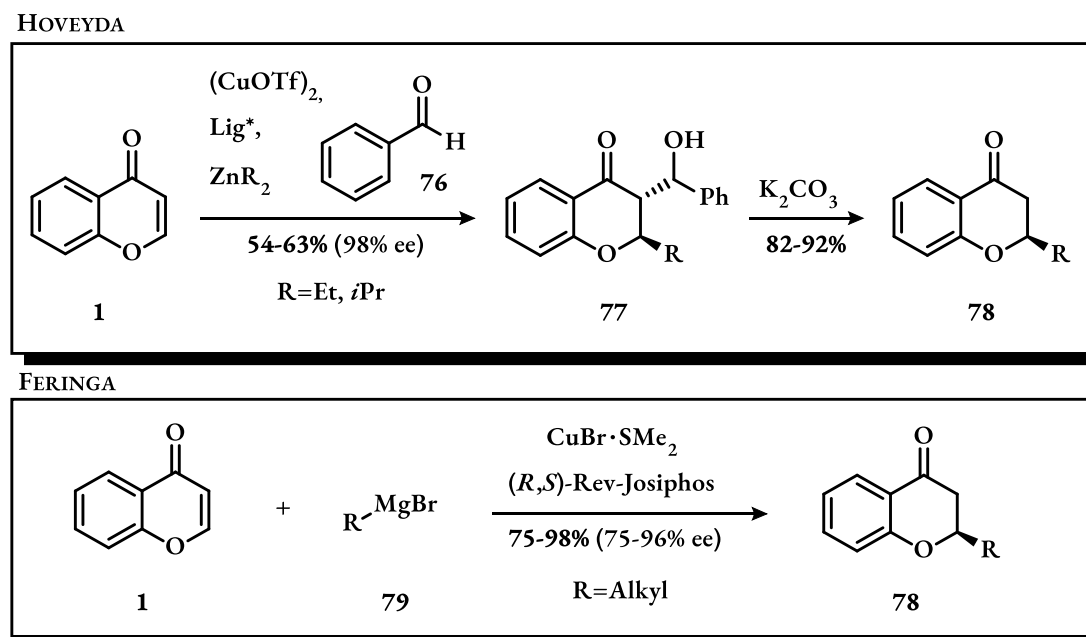
Die Addition von Alkinen an Chromenone wurde in den letzten Jahren ebenfalls intensiv untersucht. Im vergangenen Jahr konnten DERRAT *et al.* zeigen dass sich eine breite Palette an substituierten terminalen Alkinen Kupfer-katalysiert an elektronenarme und –reiche Chromenone (beziehungsweise deren Benzopyryliumsalze) addieren lassen (siehe Schema 7).^[42] Mit StackPhos (**73**) als chiraalem Liganden wurden gute Ausbeuten und exzellente Enantiomerenüberschüsse erzielt. Analog dazu gelang MENG *et al.* die Kupfer-katalysierte Addition von Alkinen an Thiochromenone mit Phosphoramidit-Ligand **74** in exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten.^[43] Ergänzt wurden diese Ergebnisse durch die von MATTSON *et al.* veröffentlichte Kupfer-katalysierte Addition von Alkinen mit Bisoxazolin-Ligand **75**.^[44] Auch hier konnten exzellente Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten erreicht werden.

Die Addition von aliphatischen Nukleophilen an Chromenone wurde im Vergleich zu Aryl- und Alkinadditionen bisher nur oberflächlich behandelt. HOVEYDA *et al.* zeigten dass mithilfe chiraler Phosphine dialkylzink-Verbindungen Kupfer-katalysiert in guten Ausbeuten und 98% ee an 4*H*-Chromenon **1** addiert werden können (siehe Schema 8).^[45] Neben Diethylzink und Diisopropylzink wurden jedoch keine Nukleophile untersucht. Zudem muss das bei der Addition entstehende Enolat mit Benzaldehyd (**76**) abgefangen werden um eine *retro*-MICHAEL-Reaktion zu vermeiden.



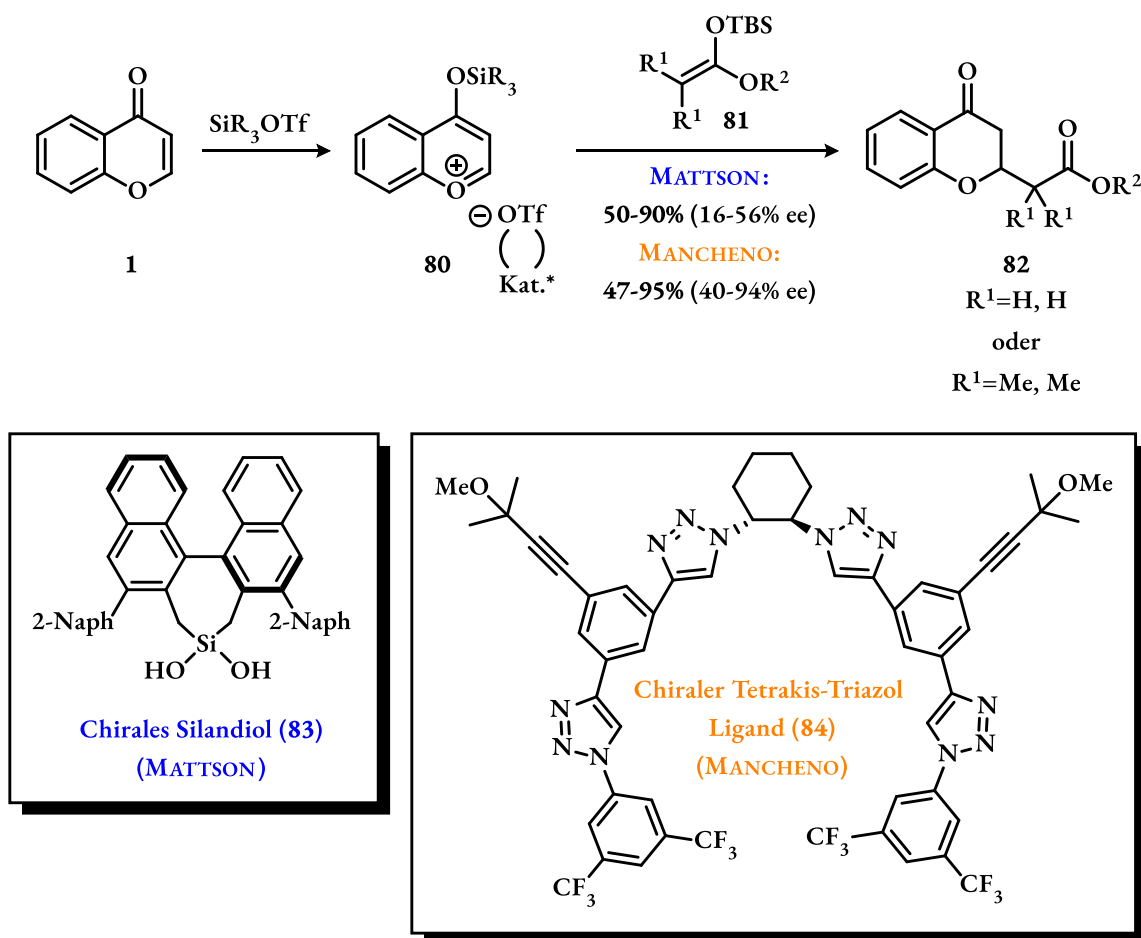
Schema 7. Kupferkatalysierte Addition von Alkinen an Benzopyryliumsalze.

Eine bessere Substratbreite konnten FERINGA *et al.* in ihrer kupferkatalysierten Addition von GRIGNARD-Verbindungen (**79**) an Chromenon (**1**) erreichen (siehe Schema 8).^[46] Mit Josiphos als chiraalem Phosphin-Liganden wurden gute Ausbeuten und exzellente Enantiomerenüberschüsse erreicht und neben längeren Alkylketten konnten auch α -verzweigte Alkyl-Reste addiert werden. Neben isolierten Olefinen wurden dabei jedoch keine weiteren funktionellen Gruppen am Cuprat toleriert, was den synthetischen Nutzen für die Naturstoffsynthese enorm schmälert.



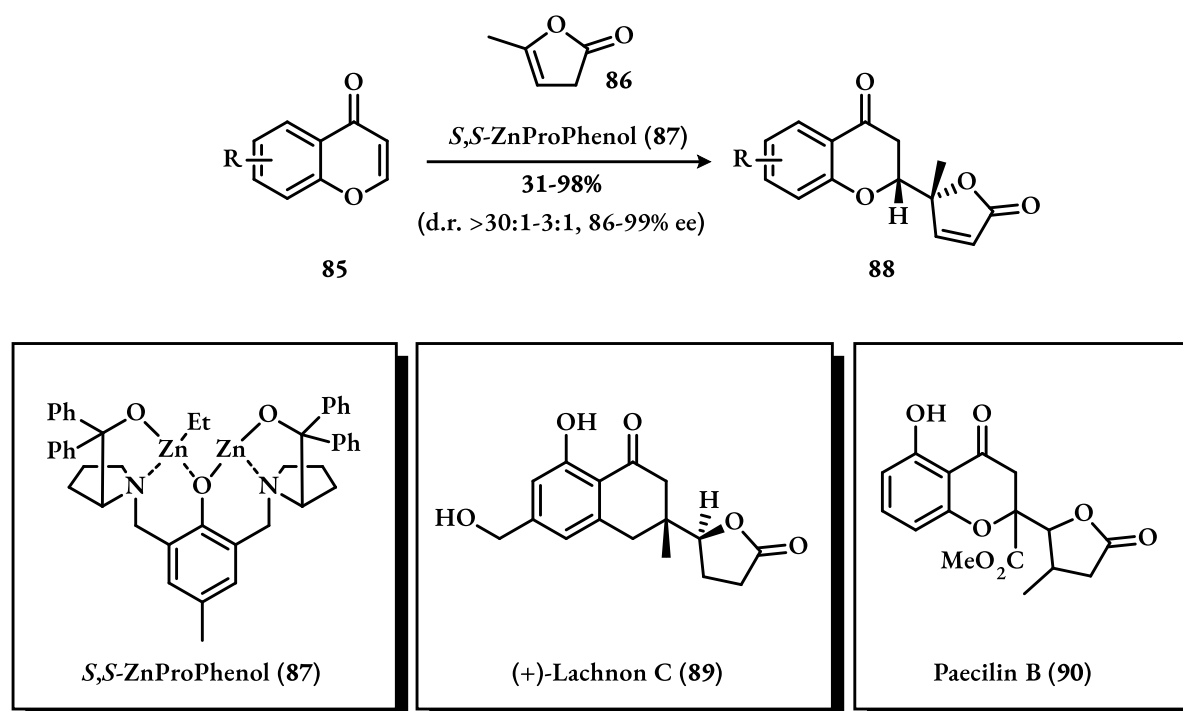
Schema 8. Additionen aliphatischer Nukleophile an Chromenone.

Das letzte große Forschungsgebiet stellt die (MUKAIYAMA-)MICHAEL-Addition an Chromenone (**1**) und deren Benzopyryliumsalzen (**80**) dar (siehe Schema 9). Dabei wurde vor allem die Komplexierung von Benzopyryliumtriflaten (**80**) mit chiralen Liganden (**83**, **84**) untersucht. MATTSON *et al.* publizierten 2016 die Bildung von chiralen Kontaktionenpaaren durch Zugabe von chiralen Silandiol-Liganden (**83**) zu Benzopyryliumsalzen (**80**).^[47,48] Die Addition von Silylketenacetalen (**81**) unter den vorgestellten Bedingungen lieferte jedoch nur mäßige Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Das Konzept wurde von MANCHENO *et al.* aufgegriffen die anstelle des chiralen Silandiols (**83**) einen chiralen Tetrakis-triazol-Liganden (**84**) einsetzten.^[49] Unsubstituierte Silylketenacetale können so in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten addiert werden. Kleine Abweichungen von den optimierten Bedingungen scheinen jedoch zu Einbrüchen in der Enantioselektivität zu führen. Zu Diastereoselektivitäten im Falle eines α -monosubstituierten Silylketenacetals äußerten sich weder MATTSON noch MANCHENO.



Schema 9. Addition von Silylketenacetalen an chirale Benzopyryliumsalze.

TROST *et al.* gingen bei ihrer Addition von Butenoliden (**86**) an Chromenone (**1**) hingegen nicht den Umweg über das reaktivere Benzopyryliumsalz (siehe Schema 10). Katalysiert durch die chirale LEWIS-Säure Zn-ProPhenol (**87**) können Butenolide (**86**) direkt in guter Ausbeute und Diastereoselektivität sowie exzellenter Enantioselektivität an Chromenone (**1**) addiert werden.^[50] Da Naturstoffe wie (+)-Lachnon C (**89**)^[51] oder Paecilin B (**90**)^[52] γ -Butyrolacton-Teilstrukturen besitzen, ist diese Ergänzung des Synthesearsenals besonders wertvoll für deren Totalsynthese.



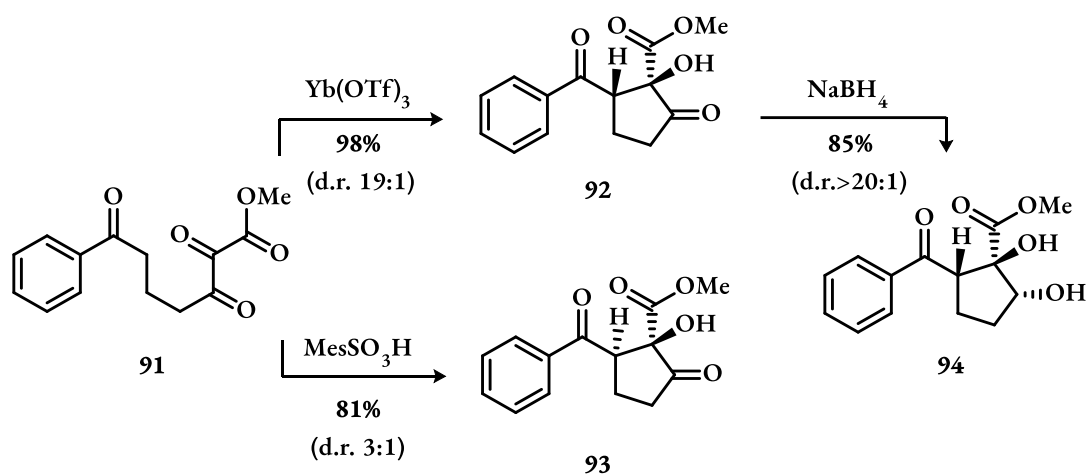
Schema 10. TROSTs ZnProPhenol-katalysierte MICHAEL-Addition von Butenoliden.

Während die Addition von Aryl- beziehungsweise Alkin-Nukleophilen an Chromenone bereits intensiv untersucht wurde, ist die Literaturpräzedenz für Additionen von aliphatischen und olefinischen Substituenten oder Enolat-basierten Spezies wie Silylketenacetalen also noch dürftig. Für die Addition von Olefinen gibt es tatsächlich bis heute noch kein bekanntes Beispiel neben den in dieser Arbeit erarbeiteten Ergebnissen.

A.5 Intramolekulare Aldoladditionen an vicinalen Tricarbonylen

Wie in Kapitel A.3 bereits erwähnt, haben sich intramolekulare Aldoladditionen für den Aufbau von Tetrahydrocyclopenta[b]chromanon-Gerüsten bewährt. Für die Synthese der Preussochromanone (**31-33**) liegt es also nahe, für eine intramolekulare Aldoladdition nach geeigneten Carbonyl-Synthons zu suchen. Betrachtet man das Substitutionsmuster von

Preussochromon F (**33**), so lässt sich dessen α -Hydroxy- β -ketoester-Einheit auf ein vicinales Tricarbonyl zurückführen. Die intramolekulare Aldoladdition von benzylichen Ketonen an vicinalen Tricarbonylen, die zum Aufbau des Hydroxy- β -ketoesters notwendig wäre, wurde bereits von DOYLE *et al.* untersucht.^[53] Unter LEWIS- und BRØNSTED-sauren Bedingungen gelang es nicht nur vicinale Tricarbonyle (**91**) zu cyclisieren, sondern auch die Diastereoselektivität über die eingesetzte Säure zu steuern (siehe Schema 11, **91**→**92**, **91**→**93**). In Anbetracht der *cis-trans*-Differenz zwischen Preussochromon D (**31**) sowie E und F (**32,33**) stellt dies ein interessantes Instrument dar, um die Stereochemie am benzylichen α -Stereozentrum einzustellen.

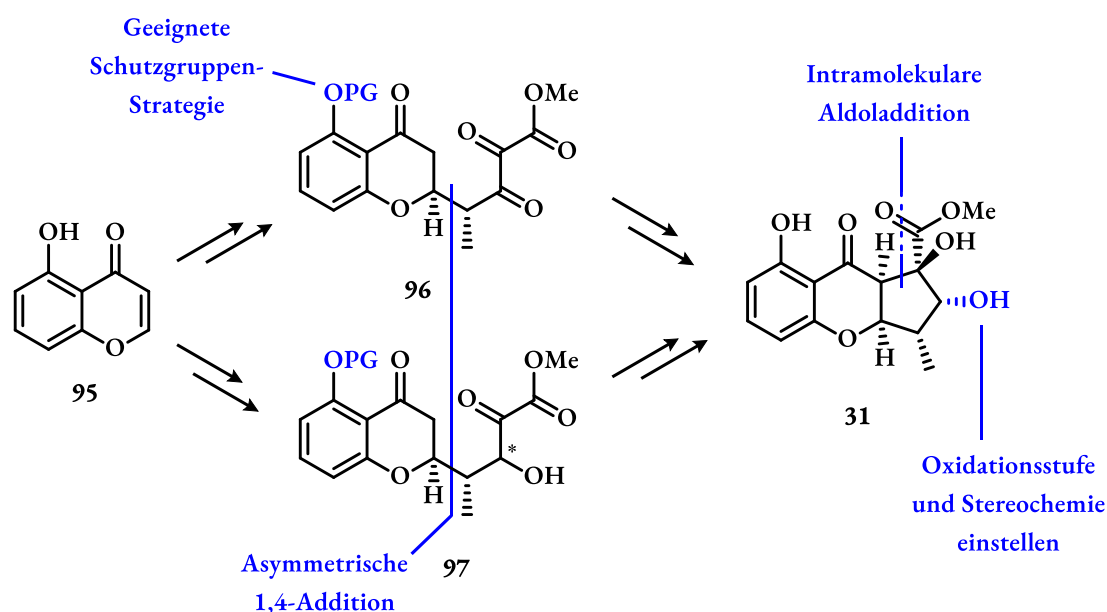


Schema 11. Intramolekulare Aldoladdition nach DOYLE.

B Preussochromon D

B.1 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer möglichst kurzen enantioselektiven Totalsynthese des Naturstoffs Preussochromon D (**31**) aus kommerziell erhältlichen Startmaterialien. Analog zu den in Kapitel A.3 und Kapitel A.5 vorgestellten Cyclisierungen nach BUTLER und DOYLE sollten dazu Bedingungen für eine intramolekulare Aldoladdition an einem α,β -Diketoester (**97**) beziehungsweise an einem α -Keto- β -hydroxyester (**98**) gefunden werden (siehe Schema 12).^[27,53] Um die entsprechenden Ester enantioselektiv darstellen zu können, sollte zudem eine asymmetrische 1,4-Addition an Chromenone entwickelt werden die es erlaubt funktionalisierte Reste einzuführen.

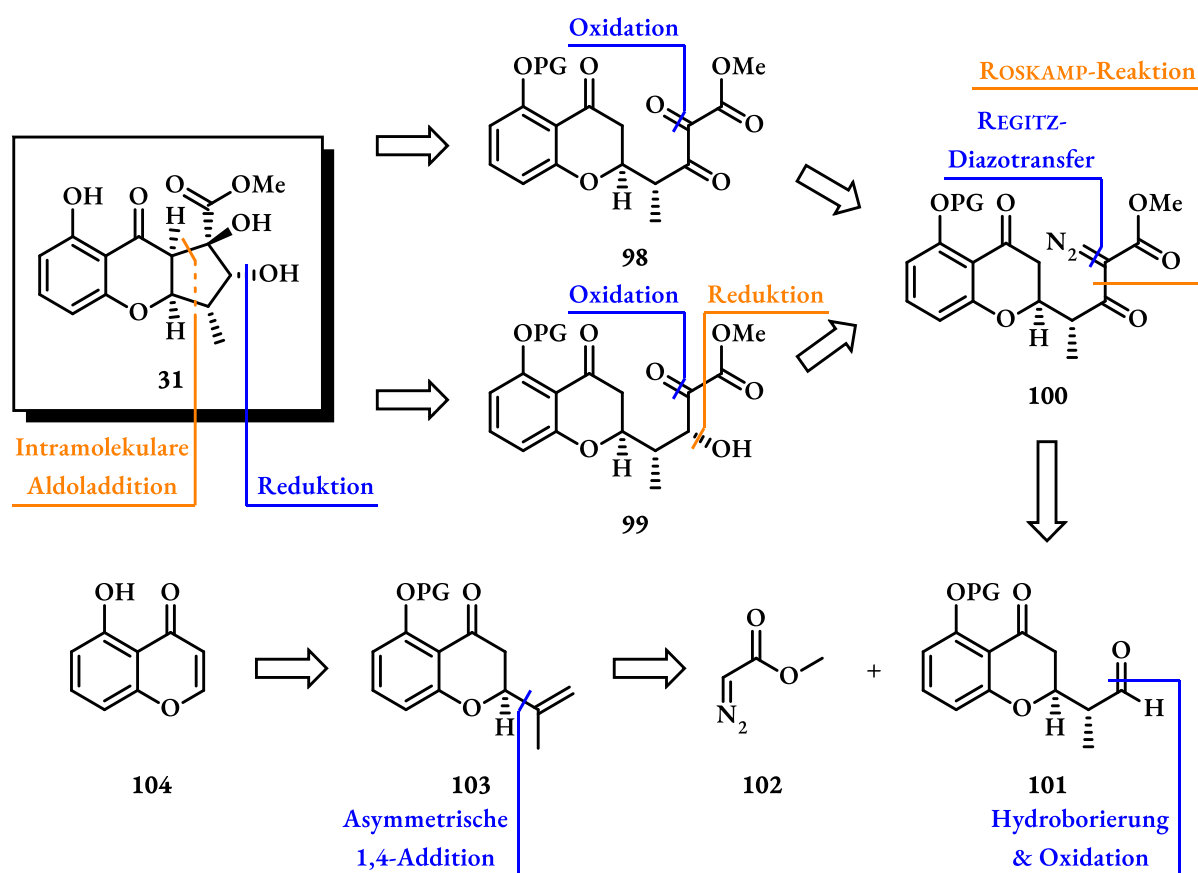


Schema 12. Schematische Syntheseplanung zur Totalsynthese von Preussochromon D (**31**).

Da bekannt ist, dass elektronenreiche Chromanone zu oxidativen Nebenreaktionen mit Oxidationsmitteln wie Dimethyldioxiran (DMDO) und *tert*-Butylhypochlorit (*t*BuOCl) neigen^[54] (klassische Reagenzien zur Synthese von vicinalen Polycarbonylen), galt es zudem eine Schutzgruppen-Strategie zu entwickeln die einen Schutzgruppenwechsel auf der Syntheseroute vermeidet und die Synthese der hochoxidierten Seitenketten von **96** und **97** ohne Nebenreaktionen am Chromanongerüst ermöglicht.

B.2 Retrosynthetische Analyse

Schlüsselschritt der angestrebten Preussochromon D Totalsynthese stellt eine intramolekulare Aldoladdition zwischen dem benzylichen Chromanon-Keton und einem α,β -Diketoester (**98**) beziehungsweise einem α -Keto- β -hydroxyester (**99**) dar (siehe Schema 13). Im Falle der Addition an α,β -Diketoester **98** sollte das entstehende Cyclopentanon anschließend substratkontrolliert reduziert werden. Nach DOYLE *et al.* (siehe Kapitel A.5) können die bei der Aldoladdition entstehenden Stereozentren durch die Wahl der eingesetzten Säure (LEWIS- oder BRØNSTED) kontrolliert werden.^[53] Beide Estervorläufer (**98**, **99**) sollten durch Oxidation (und Reduktion des β -Ketons) aus α -Diazo- β -Ketoester **100** zugänglich sein. Dieser wiederum wurde retrosynthetisch auf Aldehyd **101** und Methyldiazoacetat **102** zurückgeführt, die sich via ROSKAMP-Reaktion^[55] und REGITZ-Diazotransfer^[56] zum gewünschten Diazoester **100** umsetzen lassen. Um die Stereoinformation der α -Methylgruppe in **101** einzustellen und die Aldehydfunktion einzuführen, sollte das terminale Alken **103** substratkontrolliert oder Rhodium-katalysiert hydroboriert und anschließend oxidiert werden. Um den *iso*-Propenylrest einzuführen, war wiederum eine stereoselektive 1,4-Addition am kommerziell erhältlichen Hydroxy-Chromenon **104** geplant.



Schema 13. Retrosynthetische Analyse von Preussochromon D (31).

B.3 Synthesedurchführung

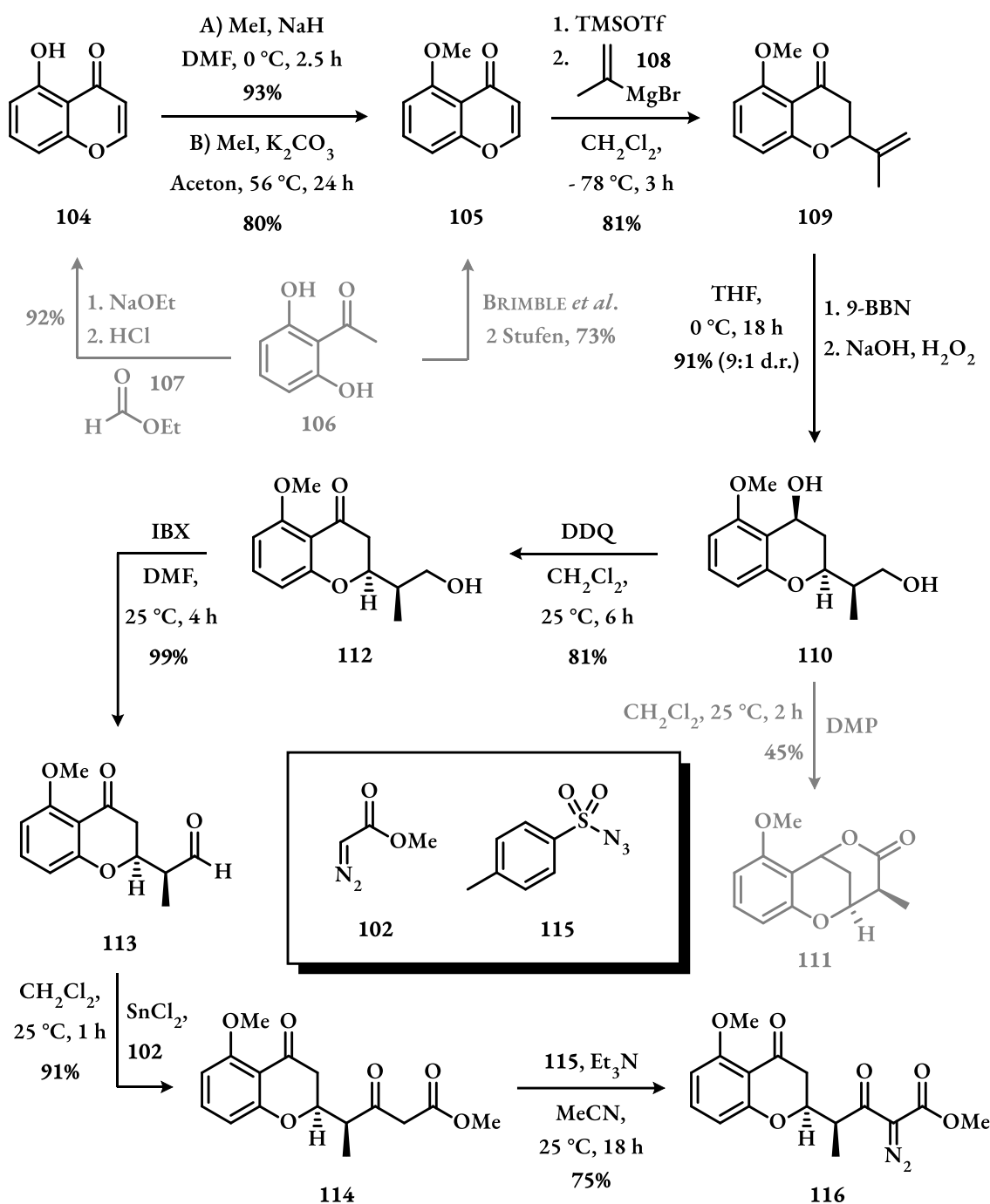
B.3.1 Racemische Vorarbeiten

Im Rahmen der dieser Arbeit vorangestellten Masterarbeit wurden bereits erste racemische Vorarbeiten zum Aufbau des Tetrahydrocyclopenta[b]chromanon-Gerüsts geleistet (siehe Schema 14). Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Hydroxy-Chromenon **104** wurde zunächst eine Methylschutzgruppe auf dem freien Phenol angebracht (**104**→**105 A** oder **B**). Chromenon **105** wurde dann mithilfe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) in das entsprechende Benzopyryliumsalz überführt (für Beispiele siehe Kapitel A.3) und mit *iso*-Propenylmagnesiumbromid (**108**) zum terminalen Alken **109** umgesetzt. Die anschließende Hydroborierung mit 9-Borabicyclo(3.3.1)nonan (9-BBN) und oxidativer Aufarbeitung ergab den primären Alkohol **110** in einem Diastereomerenverhältnis von 9:1. Eine Kristallstrukturanalyse des Hauptdiastereomers zeigte, dass bevorzugt das in Schema 14 abgebildete ungewünschte *trans*-Diastereomer gebildet wird. Zudem wurde das benzyliche Keton durch das eingesetzte 9-BBN zum Alkohol reduziert. Ungeachtet der falschen Diastereoselektivität wurden die Folgestufen zunächst

weiter untersucht, um eine generelle Eignung der Syntheseroute für den Aufbau des Tetrahydropenta[b]chromanon-Gerüsts zu garantieren.

Die simultane Oxidation beider Alkohole in **110** führte zum Angriff des benzylichen Alkohols am zunächst gebildeten Aldehyd unter Bildung eines Lactols, das dann zum Lacton **111** weiteroxidiert wurde. Um den Angriff des sekundären Alkohols am Aldehyd zu unterbinden, sollte dieser zuerst zum benzylichen Keton **112** reoxidiert werden. Während Braunstein nur schwankende und schlechte Ausbeuten lieferte, überführte 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) den Alkohol in 81% Ausbeute zum Keton. Die anschließende Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd (**112**→**113**) verlief dann ohne Nebenreaktionen in 99% Ausbeute. Da sich Aldehyd **113** als äußerst säure- und basenlabil erwies, musste auf 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) als Oxidationsmittel zurückgegriffen werden, da sich dieses nach erfolgter Oxidation über ein Natriumsulfat-Pad abfiltrieren ließ und während der Oxidation keine aciden oder basischen Nebenprodukte produzierte. Der Aldehyd (**113**) wurde dann in einer ROSKAMP-Reaktion mit Methyl diazoacetat (**102**, MDA) und katalytischen Mengen Zinn-(II)-chlorid in β -Ketoester **114** überführt. Da sich dieser ebenfalls als säurelabil erwies und somit nicht säulenchromatographisch aufgereinigt werden konnte, wurde er via REGITZ-Diazotransfer mit Tosylazid (**115**) direkt zum α -Diazo- β -ketoester **116** umgesetzt.

Hydroxy-Chromenon **104** erwies sich bereits während der Masterarbeit als kostenintensives Startmaterial. Daher wurde eine Synthese des Hydroxy-Chromenons **104** aus dem kostengünstigeren Dihydroxyacetophenon (**106**) angestrebt. Angelehnt an die Bedingungen von BRIMBLE *et al.*^[57] wurde eine kostengünstige Synthese entwickelt, die die Darstellung von **104** im 50-Gramm-Maßstab in exzellenten Ausbeuten erlaubte (siehe Schema 14 in Grau).

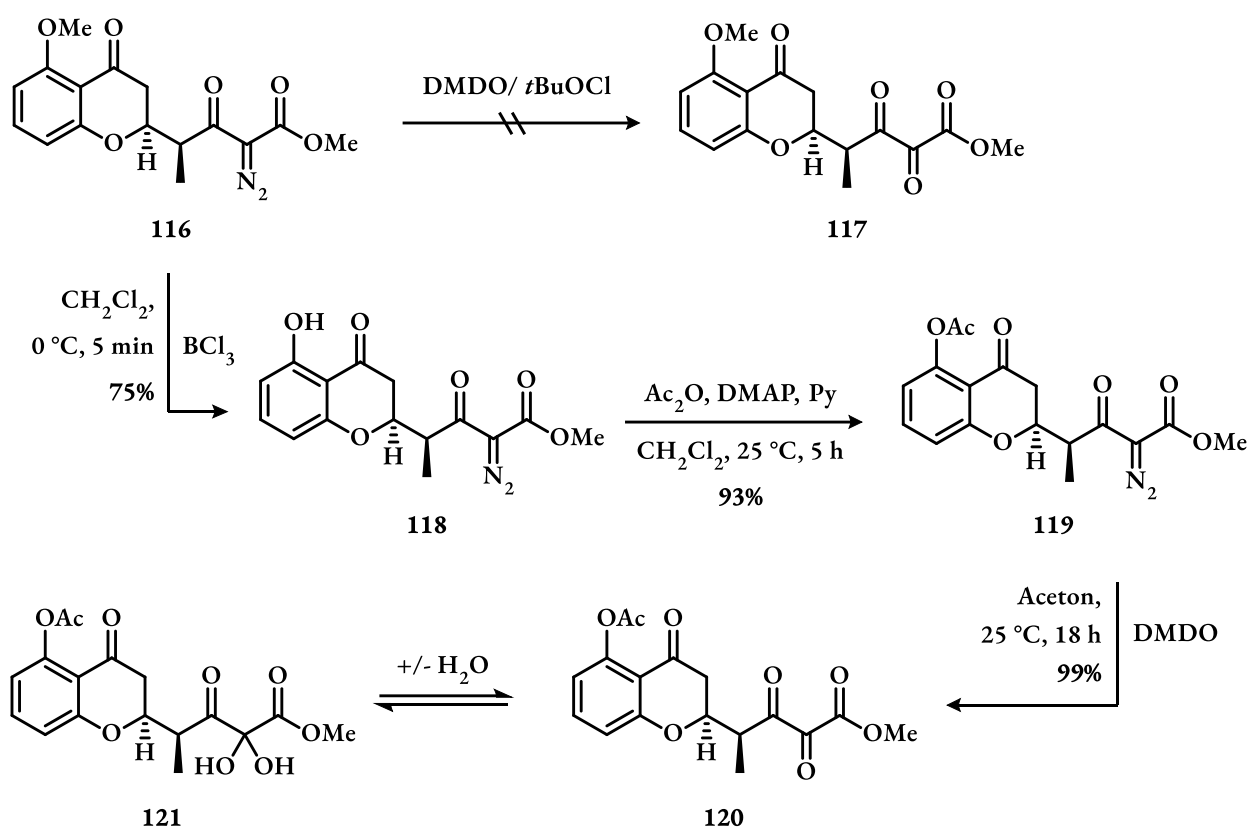


Schema 14. Racemische Vorarbeiten aus der Masterarbeit.

Da sich α -Diazo- β -ketoester **116** im Rahmen der Masterarbeit nicht in das vicinale Tricarbonyl **117** überführen ließ (siehe Schema 15), galt es zu Beginn dieser Arbeit zunächst die Probleme bei der Oxidation der Diazo-Funktion zum Tricarbonyl (**116**→**117**) zu identifizieren.

Wie bereits in Kapitel B.1 erwähnt, sind elektronenreiche Chromanone anfällig für Oxidationsreaktionen am aromatischen Ring.^[54] Dementsprechend wurde vermutet dass die typischerweise für diese Art von Transformation verwendeten Oxidationsmittel DMDO und

$t\text{BuOCl}$ ^[58,59] zunächst den aromatischen Ring anstatt der Diazofunktion adressierten. Diese Vermutung deckte sich mit isolierten Nebenprodukten der Oxidation deren ^1H -NMR-Spektren nur zwei aromatische Protonen aufwies. Um diesen Missstand zu beheben, wurde die Methylschutzgruppe mit Bortrichlorid (BCl_3) abgespalten (**116**→**118**) und durch eine elektronenziehende Acetylschutzgruppe ersetzt (**118**→**119**). Tatsächlich konnte das elektronenärmere Chromanon **119** in exzellenter Ausbeute mit DMDO (oder $t\text{BuOCl}$) in das gewünschte vicinale Tricarbonyl **120** überführt werden. Das Tricarbonyl lag wie für α,β -Diketoester üblich^[60,61] als Gemisch des Tricarbonyls **120** mit seinem Hydrat **121** vor.

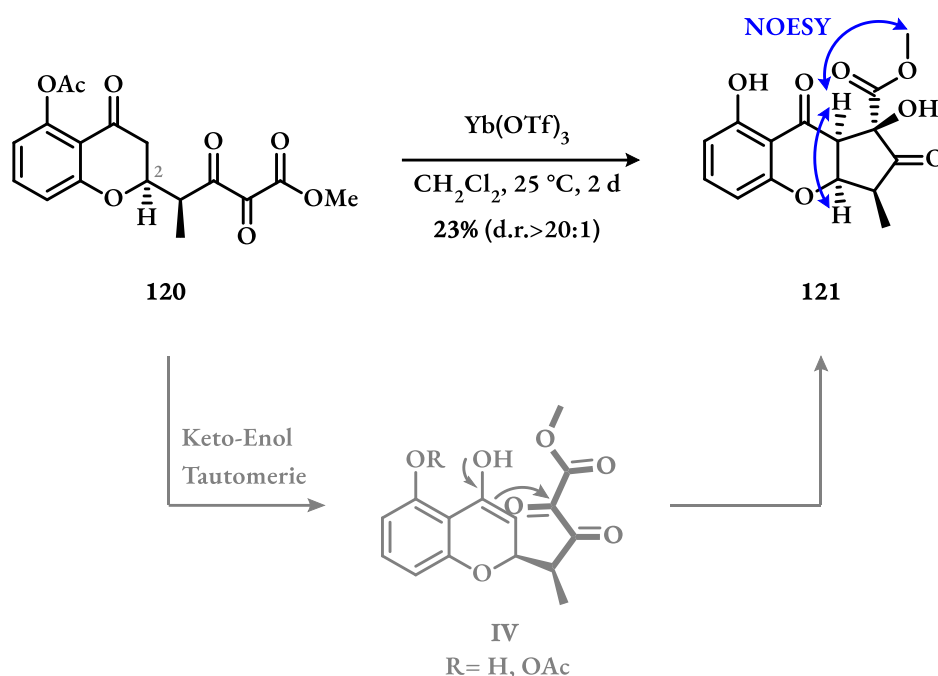


Schema 15. Schutzgruppenwechsel und erfolgreiche Synthese des vicinalen Tricarbonyls **120**.

Erste Versuche das Tricarbonyl **120** in der angestrebten intramolekularen Aldoladdition zu cyclisieren erwiesen sich als schwierig. Während basische Reaktionsbedingungen zur Zersetzung des Startmaterials führten, konnte unter BRØNSTED- und LEWIS-sauren Bedingungen neben signifikanter Zersetzung vor allem die Entschützung des Phenols beobachtet werden. In einem einzigen Fall gelang die Cyclisierung mit gleichzeitiger Entschützung zum Tetrahydrocyclopenta[b]chromanon **121** in schlechter Ausbeute aber ausgezeichneter Diastereoselektivität mit Ytterbiumtriflat (siehe Schema 16, **120**→**121**). Die Cyclisierung konnte

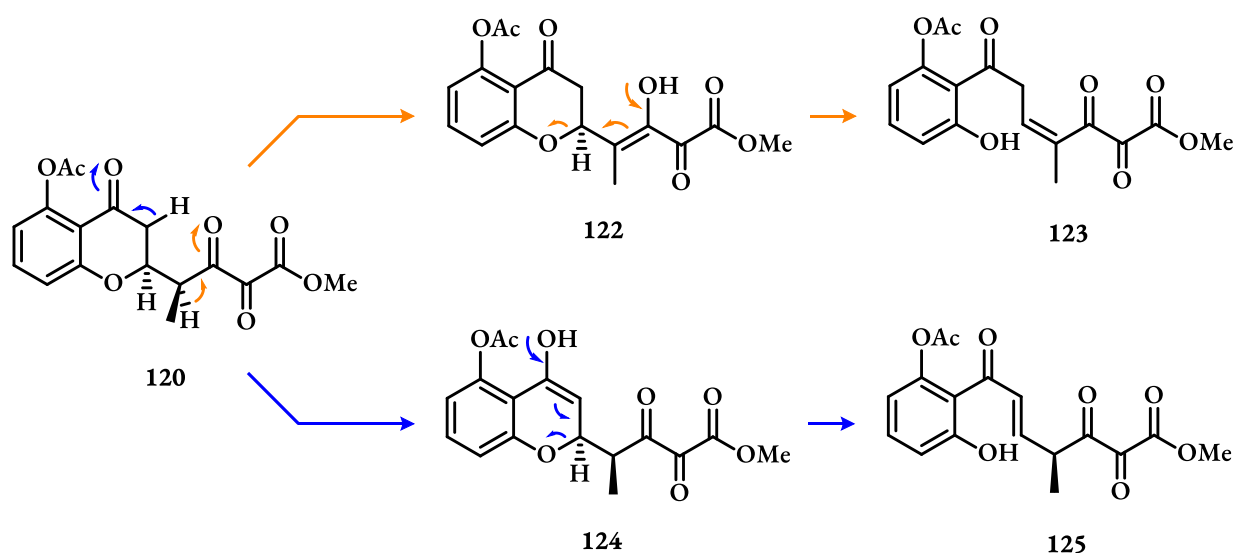
jedoch trotz zahlreicher Versuche unter identischen Reaktionsbedingungen nicht reproduziert werden.

NOESY-Experimente zeigten Wechselwirkungen zwischen den beiden anellierten Protonen des Cyclisierungsprodukts sowie der Methylgruppe des Esters in **121**, was (abgesehen von der Methylgruppe) die relative Konfiguration von Preussochromon D (**31**) nahelegt. Die *cis*-Anellierung lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass die Seitenkette durch das Stereozentrum an C2 über dem Chromanon-Gerüst liegt (siehe Schema 16, **IV**). Ein intramolekularer Angriff muss dementsprechend aus dem hinteren Halbraum des Tricarbonyls erfolgen und generiert so die *cis*-Konfiguration.



Schema 16. Cyclisierung des vicinalen Tricarbonyls **120** unter LEWIS-sauren Bedingungen.

Als Hauptproblem der schlechten Reproduzierbarkeit wurde die Zersetzung des Startmaterials via der in Schema 17 dargestellten *retro*-MICHAEL-Reaktionen vermutet, da sich während der Reaktion eine charakteristische Gelbfärbung einstellte die bereits bei Untersuchungen zur 1,4-Addition des *iso*-Propenyl-GRIGNARD-Reagenzes (**108**, siehe Schema 14) dem Ringöffnungsprodukt zugeordnet werden konnte. Die *retro*-MICHAEL-Produkte **123** beziehungsweise **125** konnten jedoch nicht isoliert werden, da sie sich vermutlich direkt weiter zersetzten.

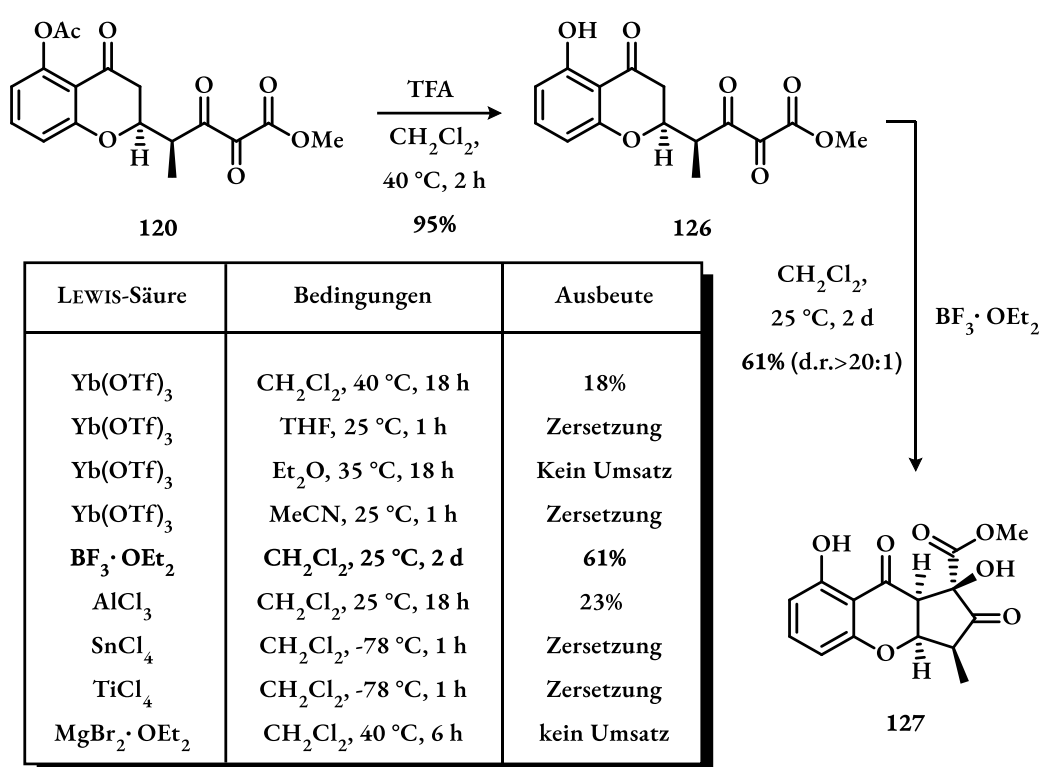


Schema 17. Postulierter Zersetzungsmechanismus von **120**.

Um diesem Problem zu begegnen sollte die Acetylschutzgruppe wieder entfernt werden, um die Elektronendichte des aromatischen Rings zu erhöhen und somit die Abgangsgruppenqualität des bei der Zersetzung entstehenden Phenolats zu verringern. Gleichzeitig sollte eine höhere Elektronendichte des Systems die Reaktivität eines intermediär gebildeten benzylichen Enols erhöhen. Ein kurzes *Screening* verschiedener BRØNSTED- und LEWIS-Säuren zeigte, dass Trifluoressigsäure in Dichlormethan die Acetylschutzgruppe in exzellenten Ausbeuten abspaltete ohne signifikante Mengen an Zersetzungsprodukten zu generieren (siehe Schema 18, **120**→**126**).

Um die Cyclisierung des freien Phenols **126** zum Tetrahydrocyclopenta[b]chromanon **127** zu untersuchen sollten zunächst die Bedingungen aus Schema 16 reproduziert werden, um den negativen Einfluss der Acetylschutzgruppe zu verifizieren. Tatsächlich gelang die Cyclisierung mit Ytterbiumtriflat unter den etablierten Bedingungen in ähnlichen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten wie bei dem nicht-reproduzierbaren Ansatz mit Acetylschutzgruppe. Diesmal konnte die Cyclisierung jedoch mehrmals erfolgreich reproduziert werden. Da die Ausbeute mit 18% jedoch nicht zufriedenstellend war, wurden andere Lösungsmittel und LEWIS-Säuren getestet. Während polare, nicht-chlorierte Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran (THF) oder Acetonitril (MeCN) recht zügig zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials führten, wurde in Diethylether gar kein Umsatz beobachtet. Chloroform und Dichlorethan lieferten analoge Ergebnisse zu Dichlormethan.

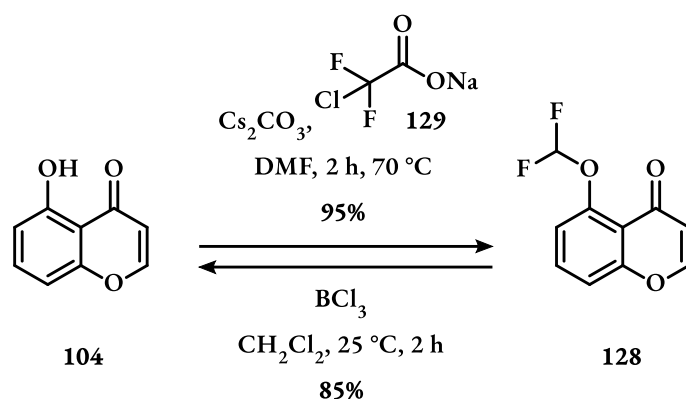
Ein *Screening* verschiedener LEWIS-Säuren identifizierte Bortrifluorid und Aluminiumtrichlorid als geeignete Katalysatoren für die Cyclisierung (**126**→**127**) und zeigte, dass harschere LEWIS-Säuren wie Titan-tetrachlorid oder Zinn-tetrachlorid zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials **126** führten. Mildere Lewis-Säuren wie Magnesiumdibromidetherat lieferten hingegen auch bei erhöhten Reaktionstemperaturen keinen Umsatz. Trotz der mit 61% recht guten Ausbeute und weiterhin ausgezeichneten Diastereoselektivität erwies sich die Cyclisierung (**126**→**127**) mit Bortrifluorid jedoch weiterhin als schlecht reproduzierbar und gelang nur in schwankenden Ausbeuten.



Schema 18. Cyclisierung des freien Phenols **126** zum Tetrahydropenta[b]chromanon **127**.

Da die prinzipielle Eignung der Syntheseroute für den Aufbau des Tetrahydrocyclopenta[b]-chromanon-Gerüsts an dieser Stelle bewiesen war, sollte nun eine geeignete Schutzgruppenstrategie entwickelt werden, um den Cyclopentanon-Ring ohne Schutzgruppenwechsel darzustellen zu können. Da Zweifel an der Kompatibilität der Acetylenschutzgruppe gegenüber der GRIGNARD-Reaktion zur Einführung des *iso*-Propenylrests sowie den harschen Bedingungen bei der oxidativen Aufarbeitung der Hydroborierung bestand, wurde stattdessen nach einer inerten Alternative gesucht. Da die Kompatibilität der Route mit Ether-Schutzgruppen an diesem Punkt schon bewiesen war und nach einer elektronenziehenden Gruppe gesucht wurde, war es naheliegend einen

fluorierten Ether zur Maskierung des Phenols einzusetzen. Die Wahl fiel auf eine Difluormethyl-Gruppe, die sich in guten Ausbeuten auf dem Chromenon-Phenol anbringen und wieder abspalten lässt (siehe Schema 19) und die sich in ihrer Reaktivität analog zu einer Methylschutzgruppe verhält.^[62-64] Die für die Schützung notwendigen Reagenzien sind sehr günstig und in großen Mengen erhältlich, was eine Synthese im Multi-Gramm-Maßstab ermöglicht. Im Vergleich zu Trifluormethylierungen ist die Reaktion außerdem mit einfacher „Kipp-Schütt-Chemie“ recht simpel durchzuführen.^[65]



Schema 19. Schützung und Entschützung mit der neuen Difluormethylschutzgruppe.

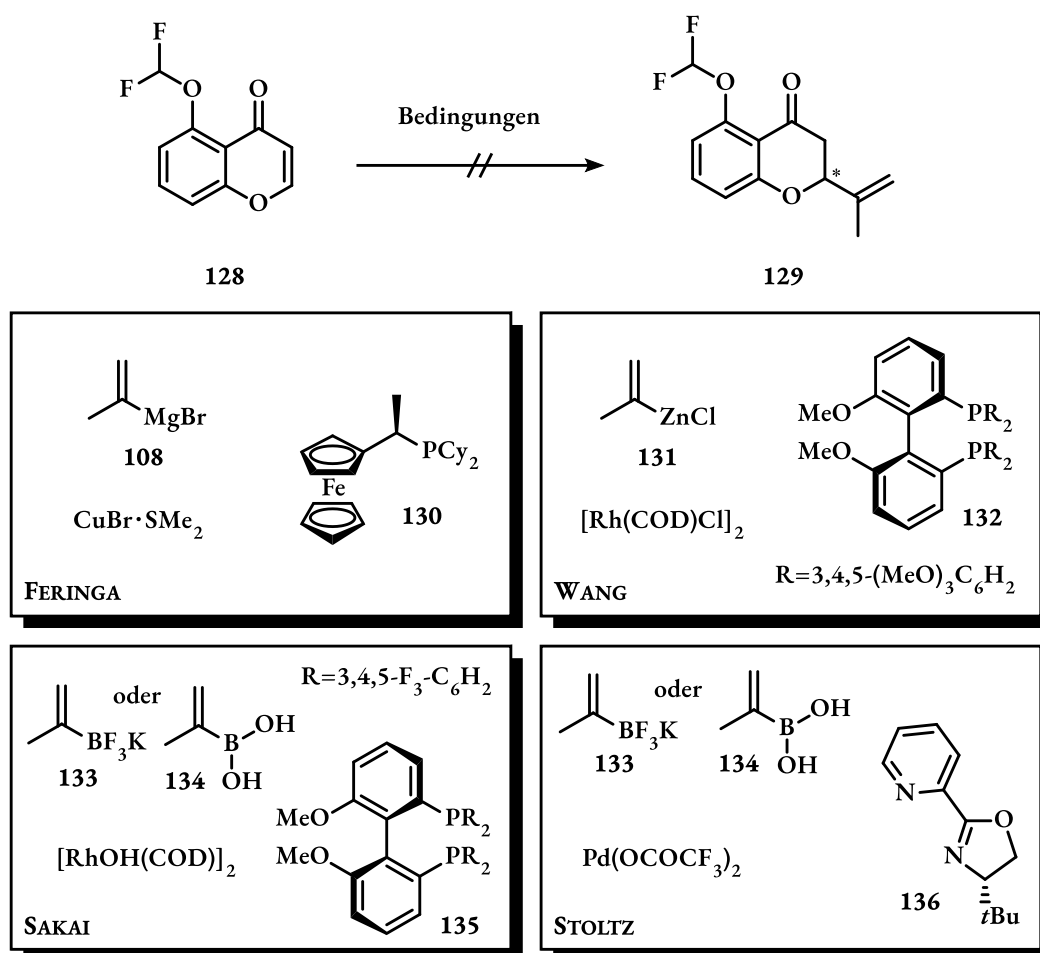
Mit der neuen Schutzgruppenstrategie sollte nun zudem ein enantio- und diastereoselektives *early-game* der Synthese entwickelt werden. Die stereoselektive Syntheseroute wird im nachfolgenden Kapitel B.3.2 behandelt.

B.3.2 Stereoselektive Synthese des α -Diazo- β -ketoesters

Um die in Kapitel B.3.1 entwickelte Syntheseroute zu Preussochromon D (**31**) enantioselectiv zu gestalten, sollte zunächst eine asymmetrische 1,4-Addition an Difluormethyl-Chromenon **128** entwickelt werden. Da zu Beginn dieser Arbeit keine asymmetrischen 1,4-Additionen von Alkenylnukleophilen an Chromenone bekannt waren, sollten die in Kapitel A.4 beschriebenen Bedingungen für die Addition aliphatischer beziehungsweise aromatischer Nukleophile versuchsweise auf diesen Fall übertragen werden.

Zunächst wurden die von FERINGA *et al.* etablierten Bedingungen zur Addition von aliphatischen GRIGNARD-Reagenzien^[46] auf *iso*-Propenylmagnesiumbromid übertragen (siehe Schema 20). Unter identischen Reaktionsbedingungen konnte auch bei verlängerten Reaktionszeiten (48 h statt 18 h) und erhöhter Reaktionstemperatur (-60 °C statt -78 °C) kein Umsatz beobachtet werden. Andere

Kupferquellen (CuI) sowie Additive um die Transmetallierung zu erleichtern (SMe₂) lieferten keine Verbesserung, weshalb FERINGAs Bedingungen verworfen wurden.



Schema 20. Versuche Literaturbedingungen auf Alkenylnukleophile zu übertragen.

Im Falle der 1,4-Addition von Arylnukleophilen an Chromenone werden in der Literatur fast ausschließlich Arylboronsäuren verwendet.^[34-41] Der Versuch *iso*-Propenylboronsäure **134** unter den von SAKAI^[35] oder STOLTZ^[40] entwickelten Bedingungen zu addieren lieferte jedoch ebenfalls keinen Umsatz. Auch ein Wechsel auf das stabilere und leichter handhabbare Trifluoroborat **133** führte nicht zum Erfolg, obwohl Beispiele für die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von *iso*-Propenyltrifluoroborat **133** an ähnlichen Systemen bekannt sind.^[66,67] Abschließend wurde die Addition von *iso*-Propenylzinkchlorid unter den von WANG *et al.* berichteten Bedingungen^[37,38] untersucht, wobei jedoch ebenfalls kein Umsatz beobachtet werden konnte.

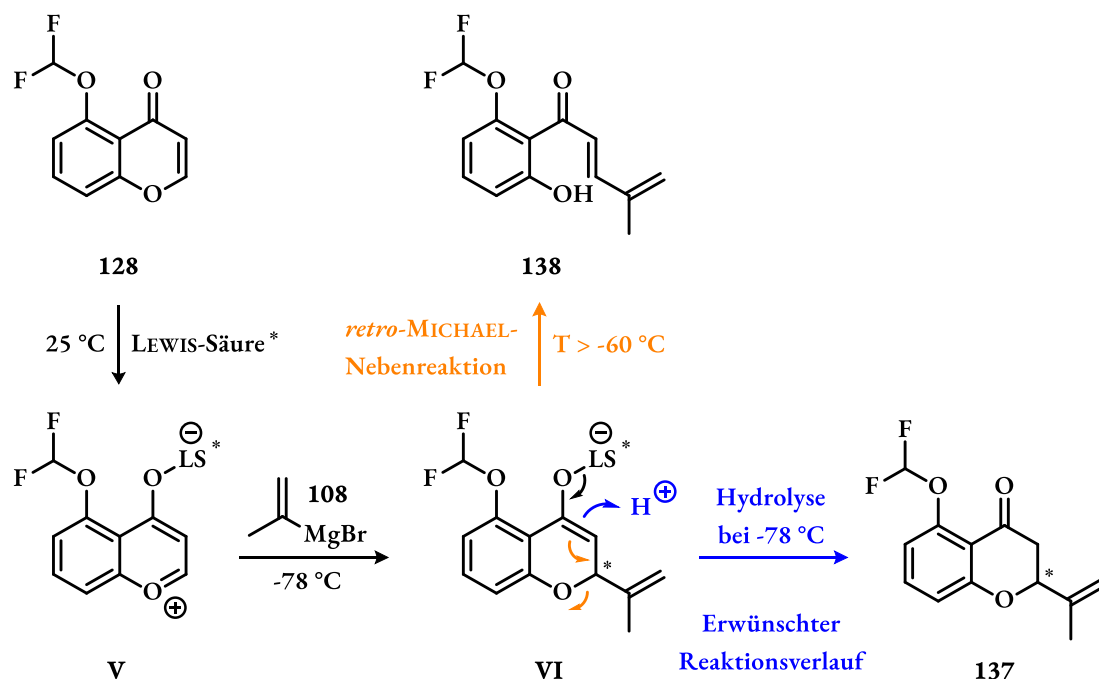
Keine der etablierten Reaktionsbedingungen war also in der Lage nachweisbare Mengen des 1,4-Additionsprodukts zu liefern. An diesem Punkt sollte daher ein eigenes Konzept zur asymmetrischen 1,4-Addition von Alkenylnukleophilen entwickelt werden.

Da die Aktivierung von Chromenonen mit LEWIS-Säuren wie Trimethylsilylchlorid (TMSCl)^[68,69] oder TMSOTf^[70,71] als Benzopyryliumsalze in der Literatur umfangreich beschrieben ist und auf der racemischen Route aus Kapitel B.3.1 exzellente Ausbeuten lieferte, sollte dieses Konzept als Ausgangspunkt genutzt werden. Analog zur Aktivierung mit TMSOTf sollte Chromenon **128** mithilfe einer chiralen LEWIS-Säure aktiviert (**128**→**V**) und dann mit *iso*-Propenylmagnesiumbromid (**108**) zum enantiomerenangereicherten 1,4-Additionsprodukt **137** umgesetzt werden. Die Anfälligkeit des Enolatintermediats **VI** gegenüber *retro*-MICHAEL-Reaktionen stellte sich hierbei jedoch als problematisch heraus (siehe Schema 21). Die Überführung von Chromenonen in ihre Benzopyryliumsalze (**128**→**V**) findet in der Regel bei mindestens 0 °C statt^[48,49,70,71], während sich die bei der 1,4-Addition gebildeten Enolate bei Temperaturen über -60 °C vollständig zum Ringöffnungsprodukt **138** zersetzen. Daraus ergeben sich folgende limitierende Faktoren:

- 1.) Das Chromenon muss vor der Zugabe des Alkenylnukleophils bei Raumtemperatur vollständig in das entsprechende Benzopyryliumsalz überführt werden, da bei niedrigeren Temperaturen keine Aktivierung mehr stattfindet.
- 2.) Die Zugabe des Alkenylnukleophils sollte bei -78 °C oder kälter stattfinden um eine *retro*-MICHAEL Reaktion (siehe Schema 21) vollständig zu unterbinden.

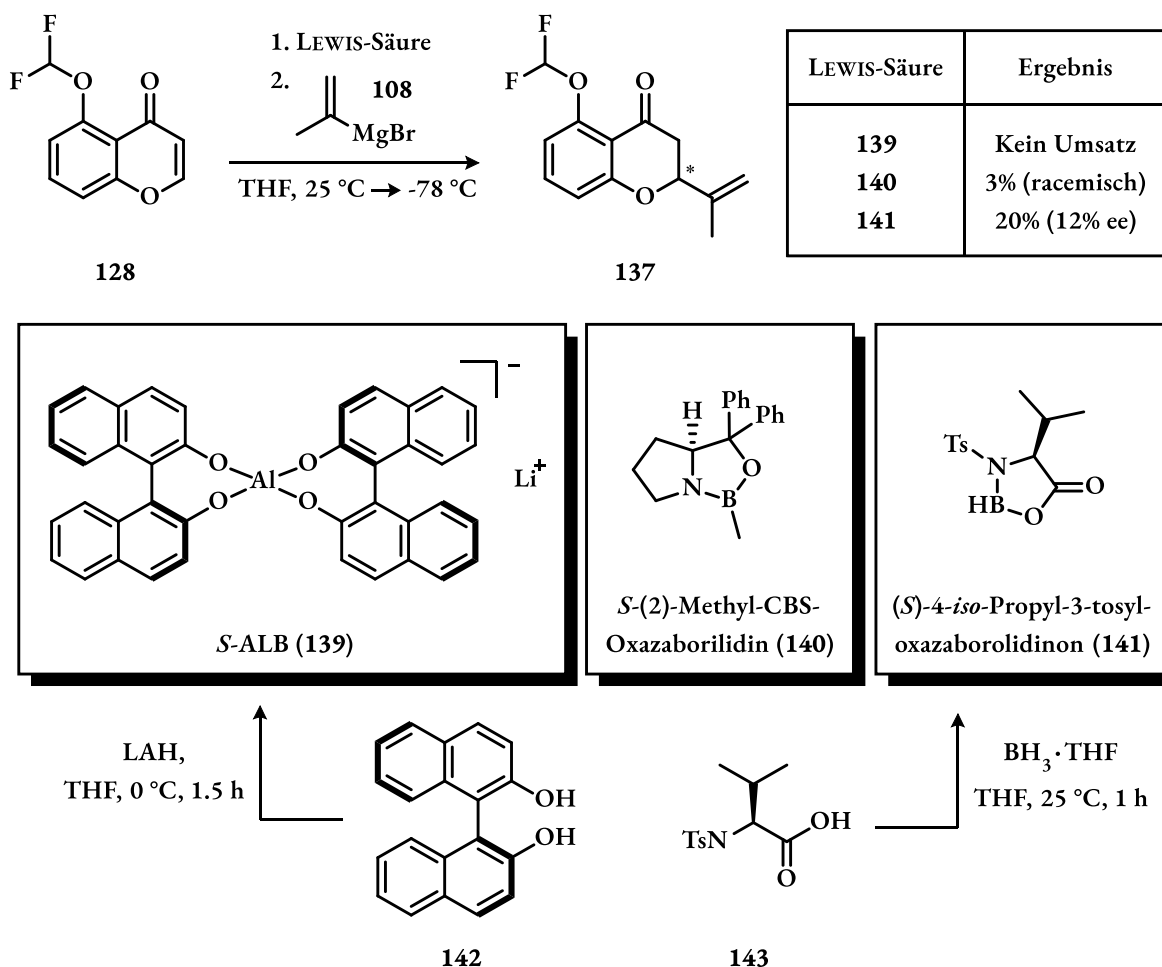
Daraus folgt, dass stöchiometrische Mengen an LEWIS-Säure nötig sind um eine vollständige Aktivierung des Chromenons zu garantieren, da katalytische Mengen LEWIS-Säure nicht in der Lage sind das Chromenon bei den benötigten tiefen Reaktionstemperaturen (-78 °C) zu aktivieren.

Dies wurde in einer Testreaktion belegt: 1 Äquivalent Chromenon wurde bei Raumtemperatur mit 20mol% Bortrifluoridetherat aktiviert, dann auf -78 °C gekühlt und mit 1.2 Äquivalenten *iso*-Propenylmagnesiumbromid versetzt. Die Testreaktion wurde einmal nach 2 h, ein weiteres Mal nach 24 h aufgearbeitet. In beiden Fällen wurden 19% Ausbeute isoliert, was in etwa dem bei Raumtemperatur durch Bortrifluorid aktivierten Anteil an Chromenon in der Reaktion entspricht.



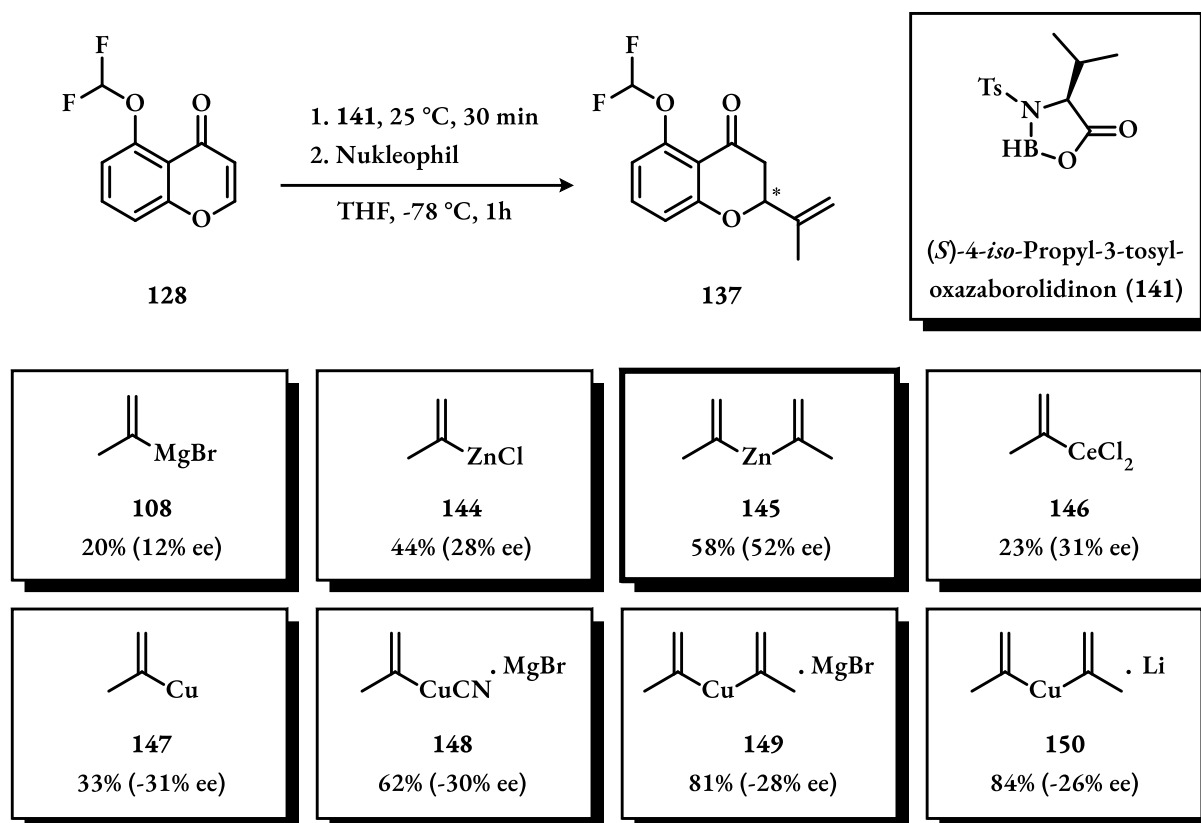
Schema 21. Konzept zur asymmetrischen 1,4-Addition und temperaturabhängige Zersetzung des Intermediates **VI** via retro-MICHAEL-Reaktion.

Chirale LEWIS-Säuren basieren meist auf einem Metallzentralatom und einem chiralen Liganden, der für die Halbraumdifferenzierung verantwortlich ist. Da chirale Liganden in den meisten Fällen recht teuer und aufwendig zu synthetisieren sind, fiel die Auswahl an stöchiometrisch einsetzbaren LEWIS-Säuren aus Kostengründen recht klein aus. Neben dem bereits in MICHAEL-Additionen erprobten Lithium-bis((*S*)-1,1'-binaphth-2-olato)aluminat (**139**, (*S*)-ALB)^[72,73] kamen vor allem Aminosäure-basierte LEWIS-Säuren wie die in Schema 22 dargestellten KIYOOKA-LEWIS-Säuren (**141**)^[74,75] oder auf Aminoalkoholen basierende Oxazaborolidine wie CBS-Katalysator **140** in Frage. Testweise wurden alle LEWIS-Säuren auf ihre Eignung für die 1,4-Addition an Chromenon **128** untersucht. Dafür wurde zunächst die LEWIS-Säure synthetisiert, dann bei Raumtemperatur mit Chromenon **128** und anschließend bei -78 °C mit *iso*-Propenylmagnesiumbromid **108** versetzt. Während (*S*)-ALB und CBS-Katalysator **140** auch nach 24 h keinen signifikanten Umsatz lieferten, gelang mit der auf Valin-basierenden KIYOOKA-LEWIS-Säure die Synthese von **137** in 20% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 12%.



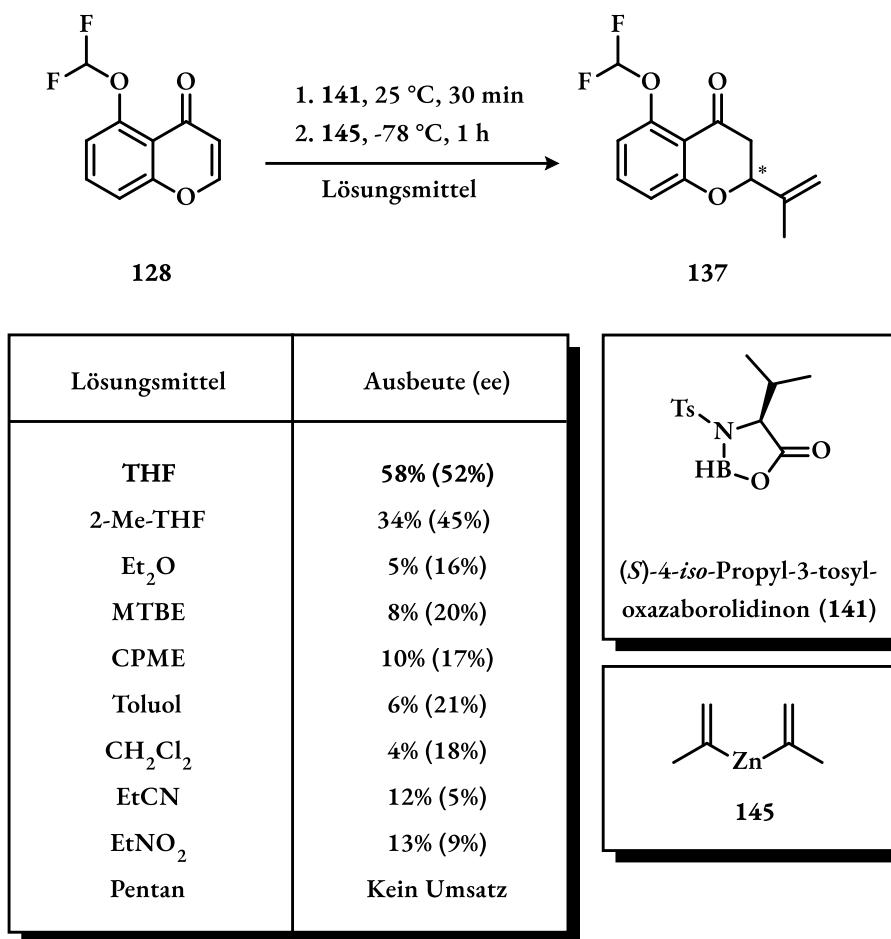
Schema 22. Untersuchung chiraler LEWIS-Säuren bezüglich ihrer Eignung für die 1,4-Addition an Chromenone.

Auch wenn der Enantiomerenüberschuss von **137** unter diesen Bedingungen nur gering ausfiel, so diente er doch als *proof of concept* für die Stereoinduktion durch chirale LEWIS-Säuren. Da das eingesetzte GRIGNARD-Reagenz (**108**) recht reaktiv ist, sollten zunächst unreaktivere Nukleophile erprobt werden um die Enantioselektivität zu erhöhen. Dafür wurden diverse literaturbekannte oder käuflich erhältliche Zink-^[76,77], Kupfer-^[78-80], Bor- und Cer-^[81]Verbindungen untersucht (siehe Schema 23). Während Trifluoroborat **133** keinen Umsatz lieferte, konnte mit allen anderen Nukleophilen Additionsprodukt **137** isoliert werden. Di-*iso*-propenylzink (**145**) lieferte dabei mit 58% Ausbeute und 52% ee das beste Ergebnis. Interessanterweise lieferten die Kupferspezies (**147-150**) das inverse Enantiomer des Additionsprodukts **137**. Dies könnte dafür sprechen, dass sich die Halbraumdifferenzierung nicht nur auf sterische Einflüsse zurückführen lässt, sondern auch koordinative Wechselwirkungen zwischen Nukleophil und Oxazaborolidinon vorliegen können, die sich je nach Metall unterscheiden.



Schema 23. Nukleophil-Screening für die asymmetrische 1,4-Addition an Chromenone.

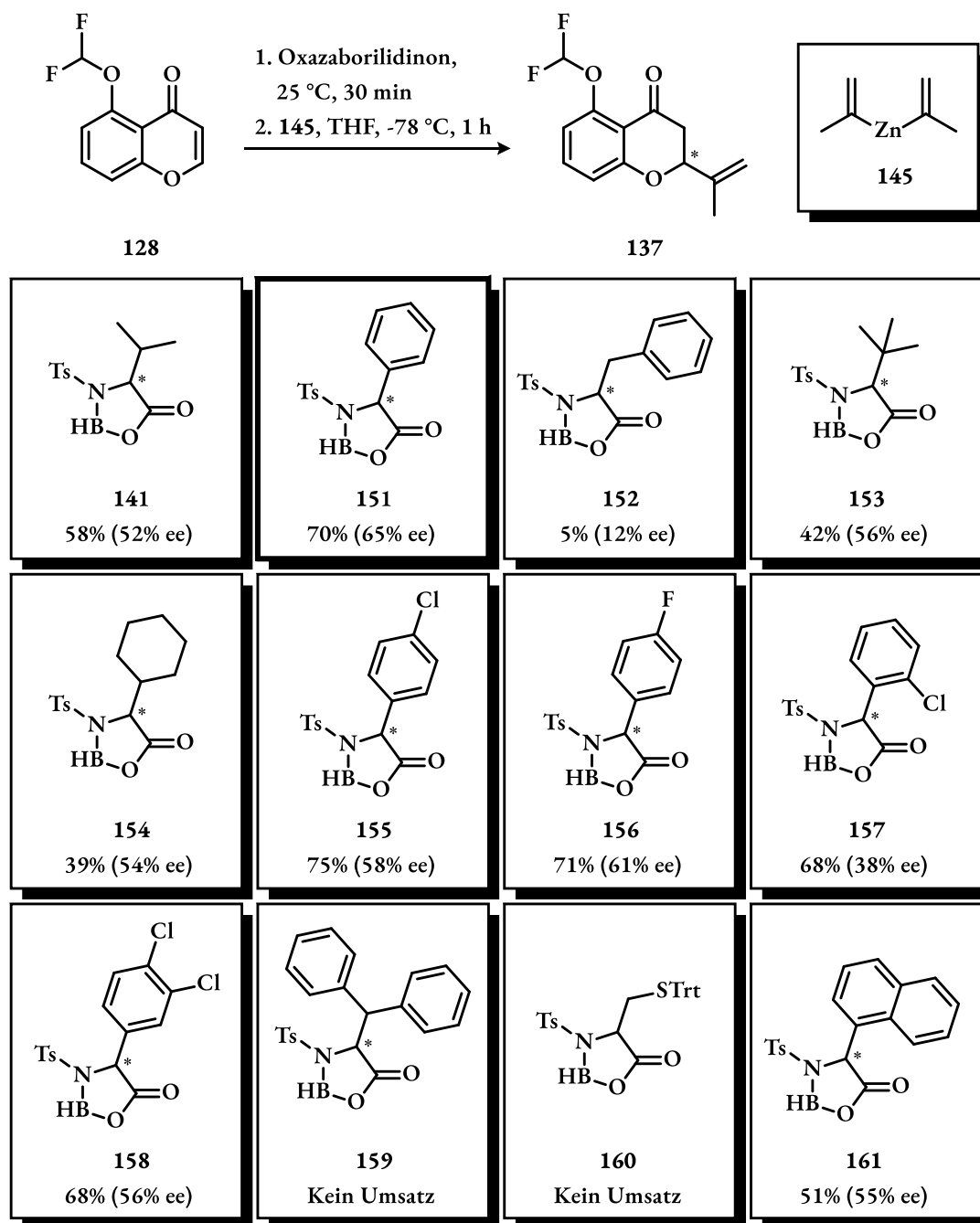
Um Stereoselektivität und Ausbeute weiter zu verbessern, wurden verschiedene Lösungsmittel untersucht (siehe Schema 24). Während in fast allen Lösungsmitteln Enantiomerenüberschüsse erzielt werden konnten, lieferte kein Lösungsmittel bessere Ergebnisse als THF. Die schlechten Ausbeuten der meisten Lösungsmittel sind dabei vermutlich vor allem auf die schlechte Löslichkeit der LEWIS-Säure und somit auf eine gehinderte Koordination zum Startmaterial zurückzuführen. Auch das eingesetzte Zinkorganyl löste sich bei den niedrigen Reaktionstemperaturen nur schwer in den meisten Lösungsmitteln. Da THF als einziges Lösungsmittel moderate Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse lieferte, sollte es für die weitere Optimierung verwendet werden.



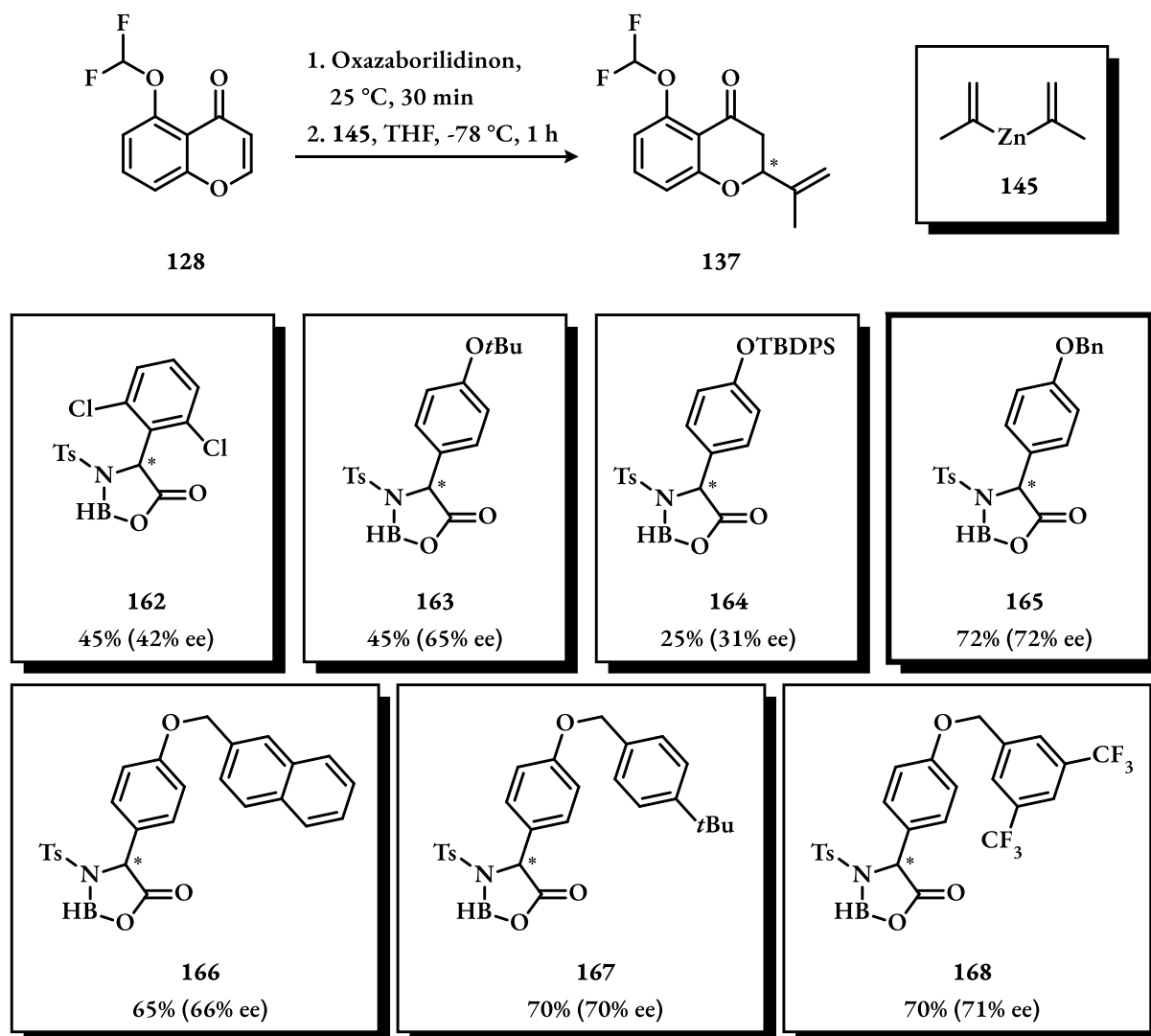
Schema 24. Lösungsmittel-Screening für die asymmetrische 1,4-Addition an Chromenone.

Als Nächstes sollten verschiedene KIYOOKA-LEWIS-Säuren dargestellt werden um ein Struktur-Wirkungs-Konzept erarbeiten zu können. Dafür wurden diverse kommerziell erhältliche Aminosäuren nach einem modifizierten Protokoll von DERUITER *et al.*^[82] tosyliert und anschließend unter den optimierten Bedingungen getestet. Die *para*-Hydroxyphenylglycin-Derivate wurden zudem nach einer Vorschrift von BEHNAM *et al.*^[83] alkyliert.

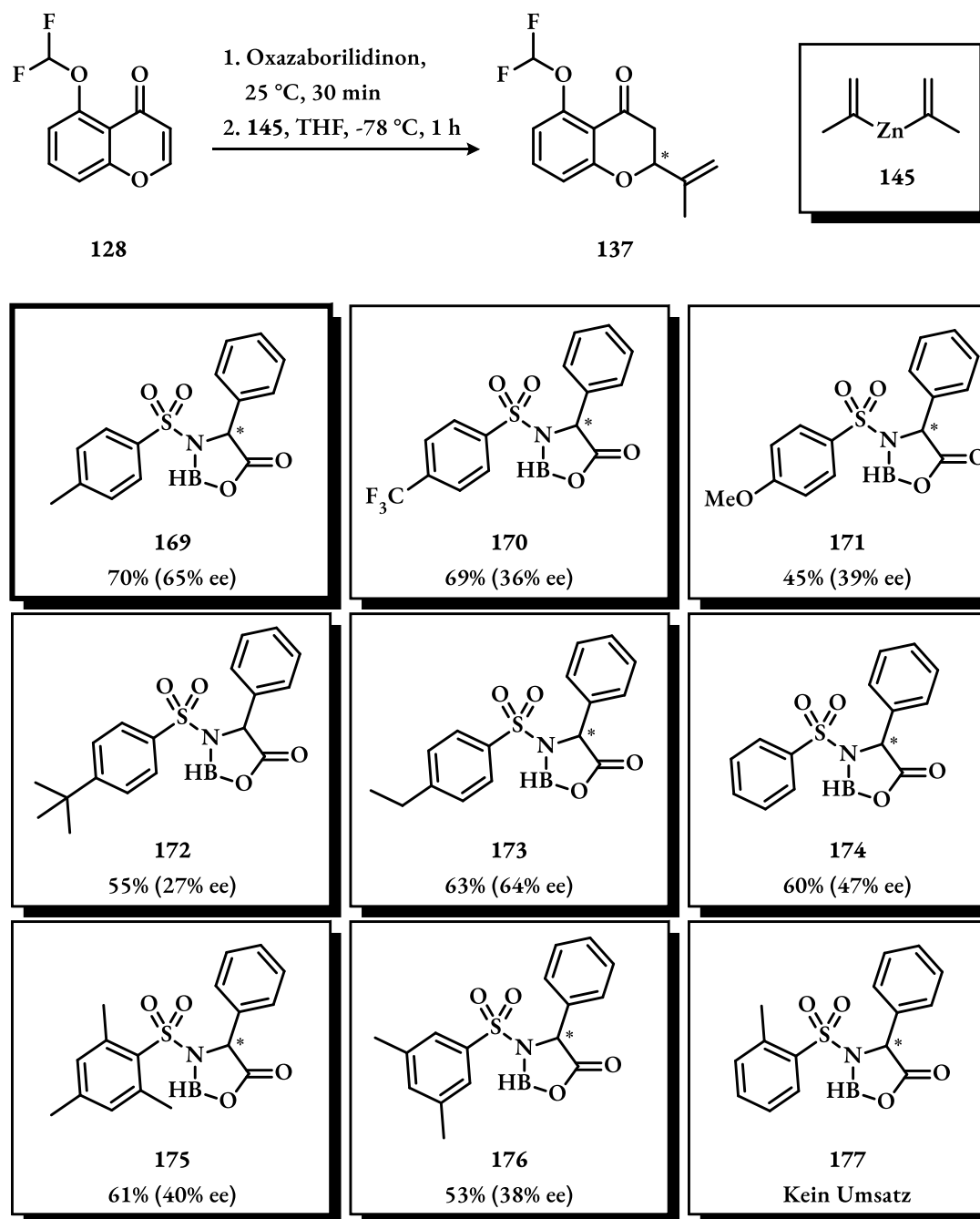
Ein erstes *Screening* verschiedener Aminosäuren zeigte, dass β -unverzweigte Aminosäurederivate wie Phenylalanin (**152**) oder Cystein (**160**) kaum Reaktivität zeigten (siehe Schema 25). Für die weitere Optimierung wurde daher verstärkt auf β -verzweigte Aminosäuren gesetzt.


 Schema 25. Screening *N*-Tosylierter Aminosäuren (Teil 1).

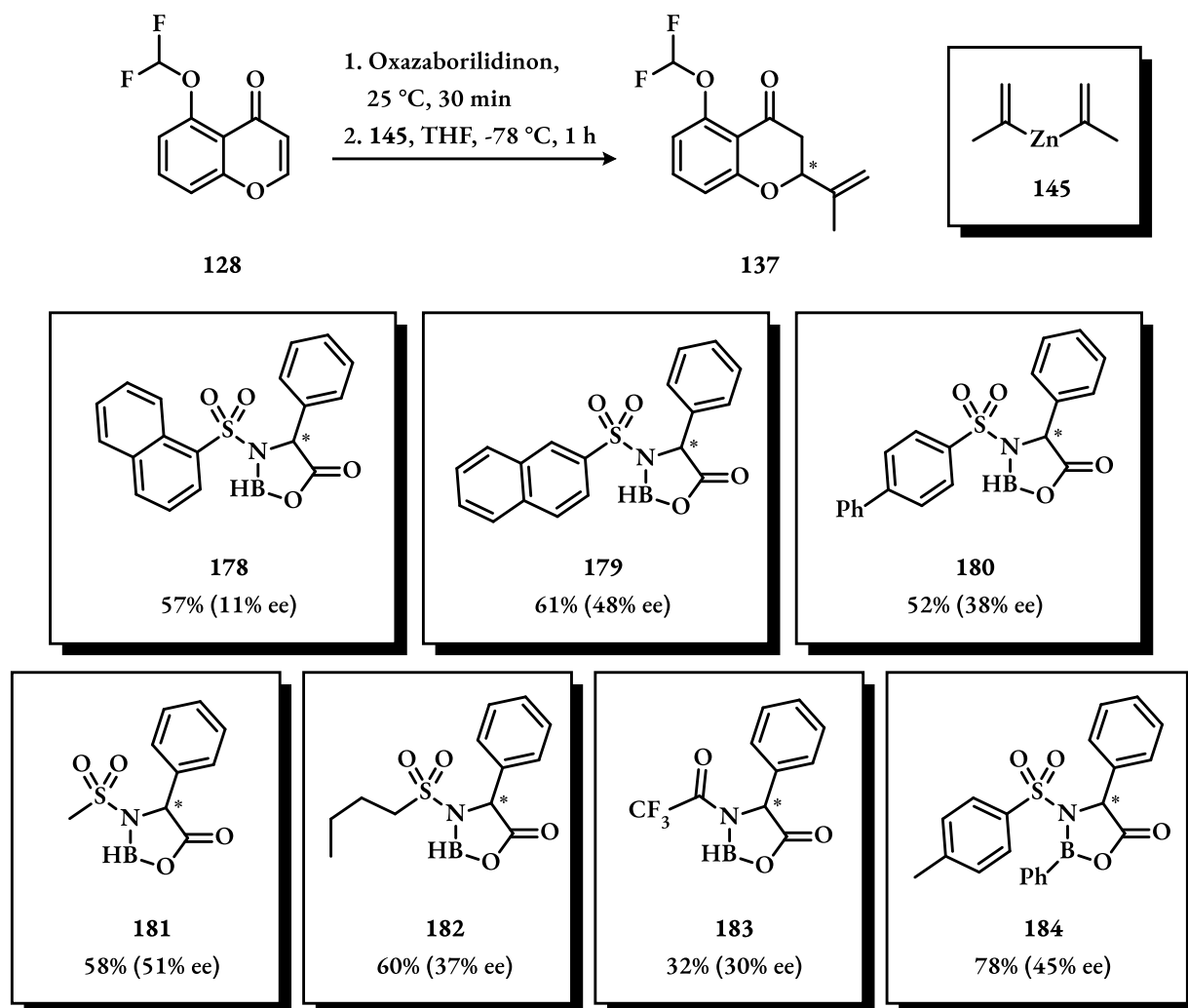
Da Phenylglycin **151** die besten Ergebnisse lieferte (siehe Schema 25, fett), wurden im weiteren *Screening* vorrangig Phenylglycin-Derivate untersucht. Unter diesen lieferte das *para*-oxybenzyltierte Phenylglycin **165** mit einer Ausbeute von 72% bei 72% Enantiomerenüberschuss die besten Ergebnisse (siehe Schema 26, fett).


 Schema 26. Screening *N*-tosylierter Aminosäuren (Teil 2).

Zuletzt sollten der Sulfonylrest und die eingesetzte Bor-Spezies variiert werden, um ihren Einfluss auf die Stereoselektivität zu überprüfen. Aufgrund der simpleren Synthese wurde dieses *Screening* an einfachen Phenylglycinen anstelle der bislang erfolgreichsten *para*-oxybenzylierten Derivate **165** durchgeführt (siehe Schema 27 und 28). Trotz einer Vielzahl an getesteten Sulfonyl- und *N*-Acylresten wurde der Tosylrest als bester *N*-Substituent bestätigt, während Alkyl-Substituenten am Bor-Atom zu einem Verlust an Enantioselektivität führten.

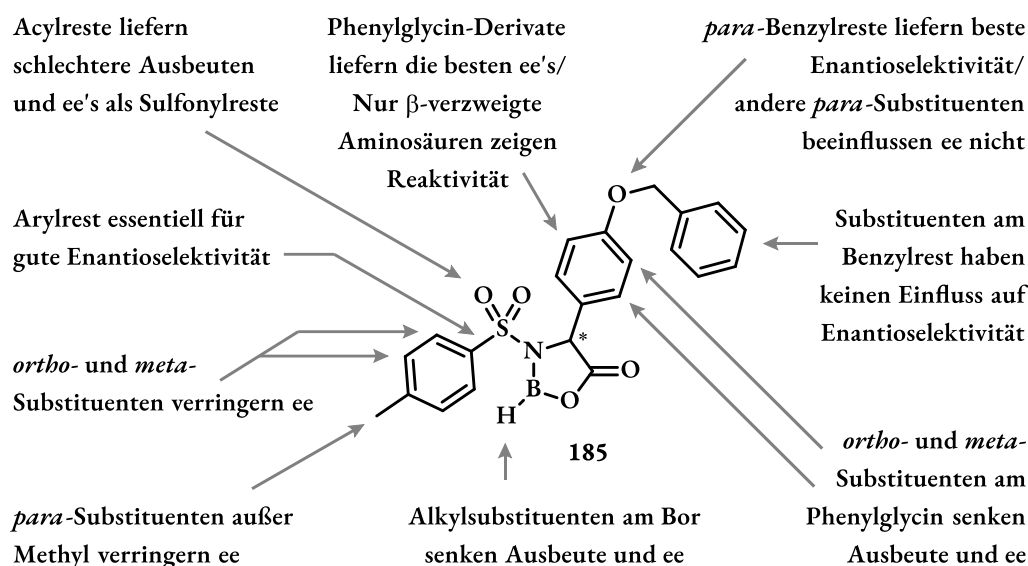


Schema 27. Screening N-sulfonylierter Phenylglycine (Teil 1).



Schema 28. Screening N-Sulfonylierter Phenylglycine (Teil 2).

Die aus den in Schema 24-28 erhaltenen Daten lassen sich zu einem Struktur-Wirkungs-Profil der KIYOOKA-LEWIS-Säuren für die MICHAEL-Addition an Chromenone zusammenfassen (siehe Schema 29).

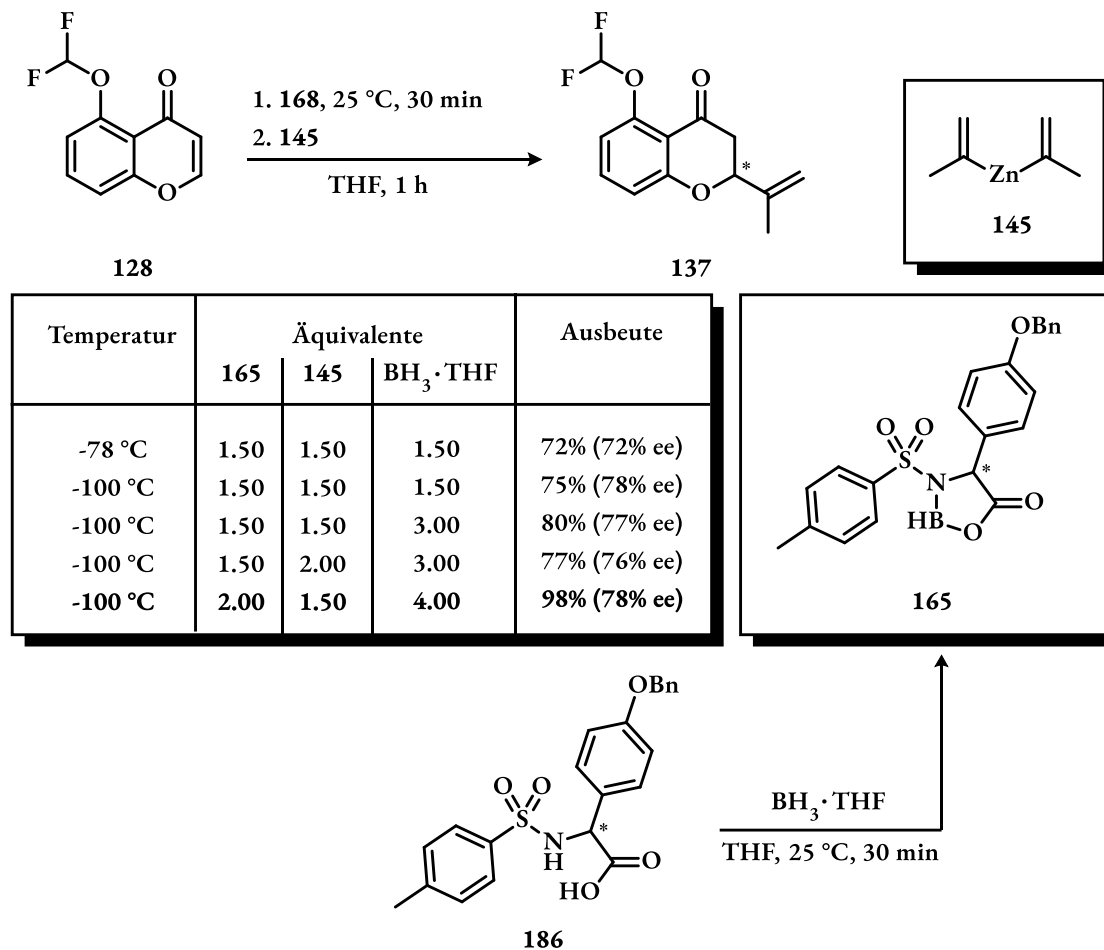


Schema 29. Struktur-Wirkungs-Profil der chiralen KIYOOKA-LEWIS-Säuren in der 1,4-Addition an Chromenone.

Da mit LEWIS-Säure **165** die vermeintlich beste chirale Säure identifiziert wurde, sollte nun abschließend die Reaktionsdurchführung optimiert werden. Dafür wurden Temperatur, Menge an eingesetzter Aminosäure (**186**) sowie die Menge an eingesetztem Boran variiert (siehe Schema 30). Hierbei wurde festgestellt, dass eine Addition bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 78% Enantiomerenüberschuss reproduzierbar bessere Stereoselektivität liefert als bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (72% ee). Zudem konnten die schwankenden Ausbeuten als Folge der unvollständigen *in-situ*-Bildung der LEWIS-Säure (**165**) aus Aminosäure (**168**) und Boran identifiziert werden. Nicht umgesetzte Aminosäure (**168**) hat dabei einen doppelt negativen Einfluss auf den Reaktionsverlauf, da sie nicht nur nicht zur Aktivierung des Chromenons beiträgt, sondern auch das Zinkorganyl (**145**) in der Reaktionslösung hydrolysiert. Um dies zu umgehen, wurde die Aminosäure-Lösung so lange mit Boran-THF-Komplex versetzt bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wurde. Auf diesem Weg lässt sich das Problem schwankender Konzentration der Boran-THF-Lösung umgehen. Ein Überschuss an Boran in der Reaktionslösung erwies sich dabei weder für die Ausbeute noch für die Stereoselektivität als kontraproduktiv.

Eine Erhöhung der eingesetzten Menge an LEWIS-Säure (**168**) auf 2 Äquivalente führte unter den optimierten Bedingungen zu einer Ausbeutesteigerung auf 98%, die sich jedoch nur sehr unzuverlässig reproduzieren ließ. Dies lässt sich vermutlich auf die vielen möglichen Fehlerquellen bei der *in-situ*-Synthese des Oxazaborilidinons (**168**) und des Zinkat-Organyls (**145**) sowie der Aktivierung des Chromenons (**128**) durch das Oxazaborilidinon (**168**) zurückführen. Da sich

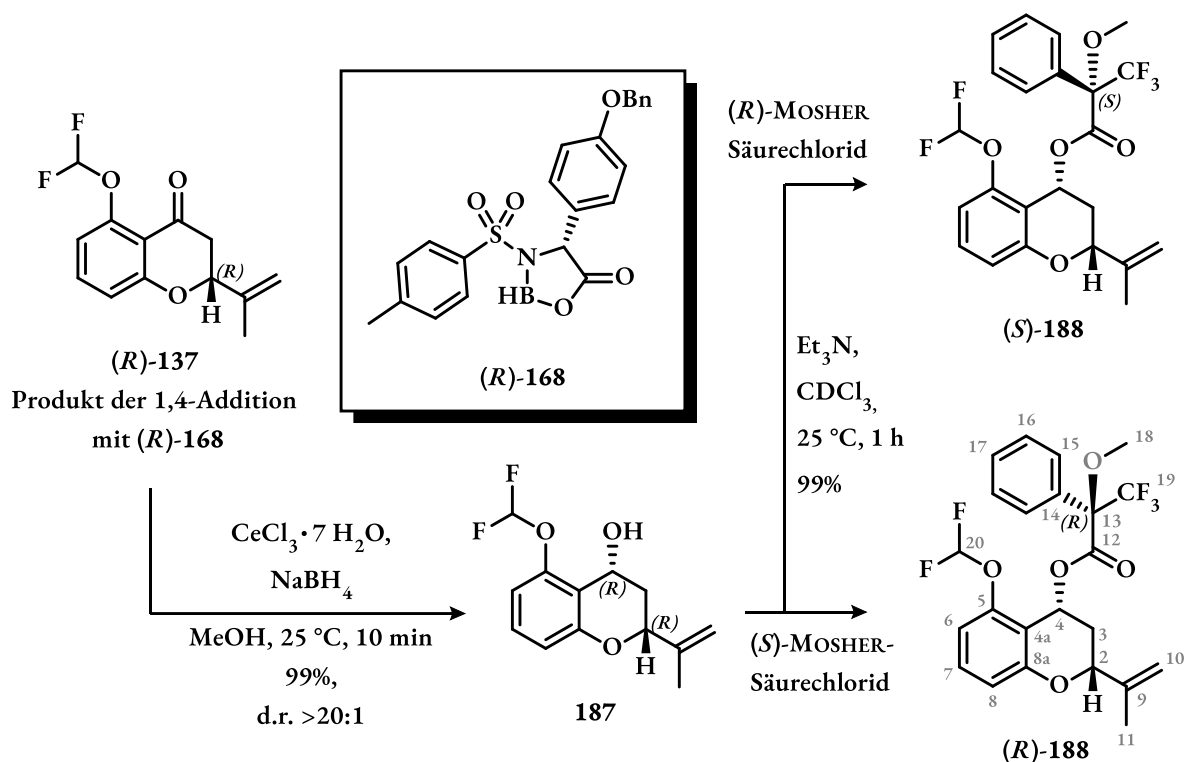
Ausbeuteeinbußen in der Regel in unvollständigem Umsatz widerspiegeln, entspricht es am ehesten der Wahrheit eine zuverlässig reproduzierbare Ausbeute von 75%, beziehungsweise 99% (b.r.s.m.) anzugeben.



Schema 30. Weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen für die 1,4-Addition an Chromenone.

Trotz des unzuverlässigen Umsatzes und der mit 78% ee nur moderaten Enantioselektivität wurde die Reaktion unter den hier beschriebenen optimierten Bedingungen beibehalten, da keine Variablen zur Verbesserung der Stereoselektivität mehr identifiziert werden konnten.

Um die absolute Konfiguration des bei der 1,4-Addition etablierten Stereozentrums zu bestimmen, wurde eine MOSHER-Analyse durchgeführt. Dafür wurde das benzyliche Keton des Produkts **137** zunächst nach einem modifizierten Protokoll von JOHNSON *et al.*^[84] substratkontrolliert zum *cis*-Benzylalkohol reduziert und anschließend mit dem (*S*)- beziehungsweise (*R*)-MOSHER-Säurechlorid verestert (siehe Schema 31).



Schema 31. MOSHER-Ester Synthese aus dem 1,4-Additionsprodukt 137.

Die Auswertung erfolgte nach einem Protokoll von HOYE *et al.*^[85] (siehe Tabelle 1) und ergab eine (R) -Konfiguration für das C4-Stereozentrum. Da dieses Stereozentrum *cis*-ständig zur *iso*-Propenyl-Gruppe vorliegt, ergibt sich für das C2-Stereozentrum ebenfalls eine (R) -Konfiguration. Demnach führt der Einsatz von D-Aminosäurederivaten in der 1,4-Addition zu R -konfigurierten Produkten, während L-Aminosäuren in einer (S) -Konfiguration resultieren. Da für die Totalsynthese von Preussochromon D eine (S) -Konfiguration angestrebt wird, wurde die 1,4-Addition für die weitere Synthese mit (S) -168 durchgeführt.

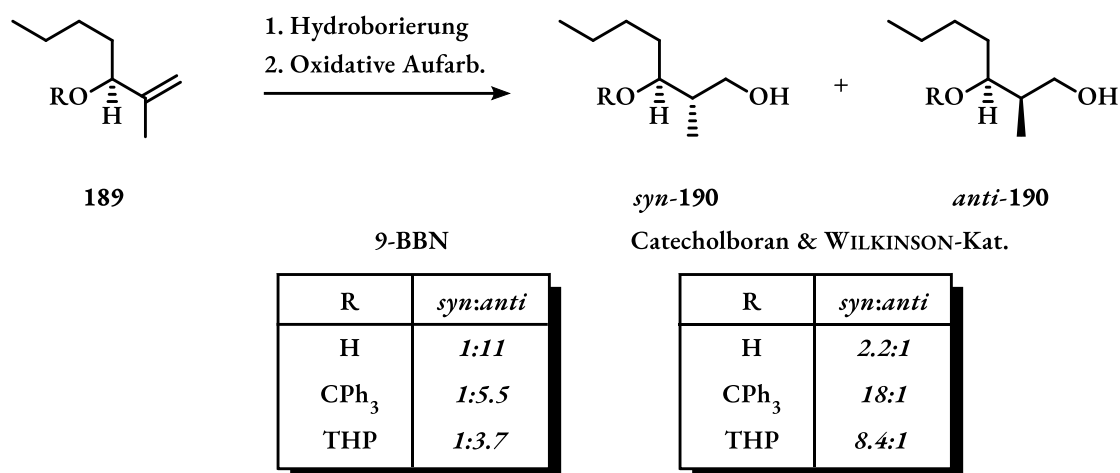
Tabelle 1. Auswertung der MOSHER-Ester Analyse nach HOYE *et al.*

C-Atom	δ (S)-ester in CDCl_3 [ppm]	δ (R)-ester in CDCl_3 [ppm]	$\delta(S)-\delta(R)$
2	4.51	4.55	-0.04
3- α	2.54	2.63	-0.07
3- β	2.04	2.21	-0.17
6	6.68	6.62	+0.06
7	7.23	7.21	+0.02
8	6.78	6.79	-0.01
10	4.93	5.01	-0.08
11	1.63	1.79	-0.16
20	6.48	6.32	+0.16

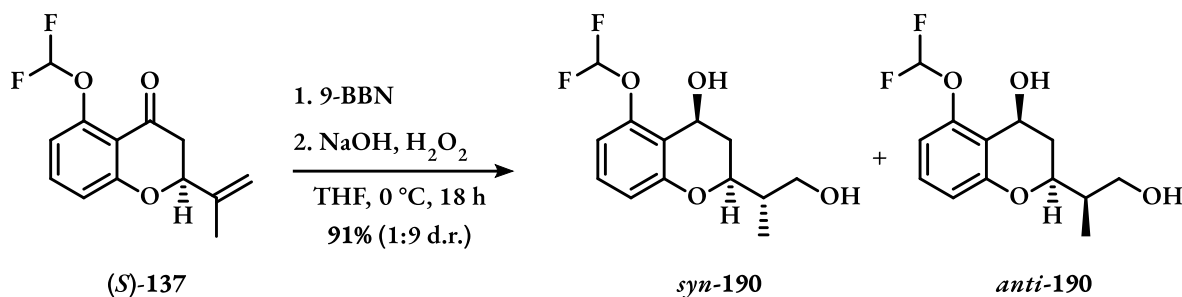
Mit enantiomerenangereichertem Alkenylchromenon **137** in der Hand, sollte nun die diastereoselektive Hydroborierung des Alkens in Angriff genommen werden. Wie bereits in Kapitel B.3.1 berichtet, wurde mit 9-BBN als Hydroborierungsreagenz in 9:1 Diastereoselektivität das falsche Diastereomer **110** (analog zu *anti*-**190**, siehe Schema 32) gebildet. Dies ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen von EVANS^[86] und BURGESS^[87,88] deren Untersuchung der Hydroborierungen von *iso*-Propenyl-Allylethern zeigte, dass die Stereochemie des Hydroborierungsproduktes durch die eingesetzte Bor-Spezies beeinflusst werden kann. Während Hydroborierungen mit Alkylboranen wie 9-BBN bevorzugt das in diesem Fall unerwünschte *anti*-Produkt (bezogen auf Ether und Methylgruppe) bilden, liefern Rhodium-katalysierte Hydroborierungen mit Catecholboran und WILKINSON-Katalysator das *syn*-Produkt (siehe Schema 32). Die Diastereoselektivität der Reaktion hängt dabei vor allem vom Ether-Substituenten des Startmaterials ab.

Die unterschiedlichen Diastereoselektivitäten erklärte EVANS basierend auf Berechnungen von HOUK *et al.* damit, dass bei der Hydroborierung sterische und elektronische Effekte berücksichtigt werden müssen.^[86] Während die Hydroborierung mit Alkylboranen wie 9-BBN hauptsächlich von sterischen Einflüssen gelenkt wird, kommen bei der Rhodium-katalysierten Hydroborierung noch elektronische Effekte hinzu, die zu einer Übersteuerung der Sterik und somit einer Inversion der Stereochemie führen. Der Grad der Diastereoselektivität der Reaktion resultiert somit daraus, wie gut elektronische und sterische Eigenschaften miteinander synergieren.

EVANS & BURGESS



Diese Arbeit

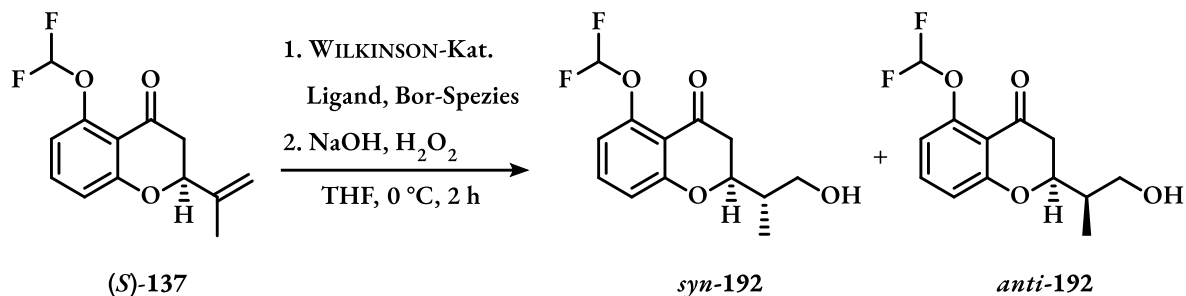


Schema 32. Substratkontrollierte Hydroborierung nach EVANS und BURGESS im Vergleich zu dieser Synthese.

Ermutigt durch die Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen von EVANS und BURGESS sollte daher die Synthese des *syn*-Produkts mittels Rhodium-katalysierter Hydroborierung untersucht werden. Zunächst wurden dazu BURGESS' Literaturbedingungen^[88] auf das vorliegende Chromenon-System (**137**) angewandt (siehe Schema 33). Die Hydroborierung lieferte den primären Alkohol **192** in 96% Ausbeute und führte, im Gegensatz zur Hydroborierung mit 9-BBN, nicht zu einer Reduktion des benzylichen Ketons (zum Vergleich, siehe Schema 32). Die Reaktion bot jedoch keinerlei Diastereoselektivität und lieferte ein 1:1-Gemisch an *syn*- und *anti*-Produkt. Die Diskrepanz zwischen den vorliegenden Ergebnissen und den berichteten Diastereoselektivitäten der Literatur lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass in diesem Fall ein cyclisches System vorliegt während BURGESS und EVANS in ihren Studien ausschließlich acyclische Systeme untersuchten.^[86-88]

Um dennoch Stereokontrolle zu erreichen und die Reduktion der Carbonylgruppe auch weiterhin zu vermeiden, sollte zunächst untersucht werden, ob chirale Liganden zu einer Halbraumdifferenzierung in der Rhodium-katalysierten Hydroborierung führen. Ein *Screening*

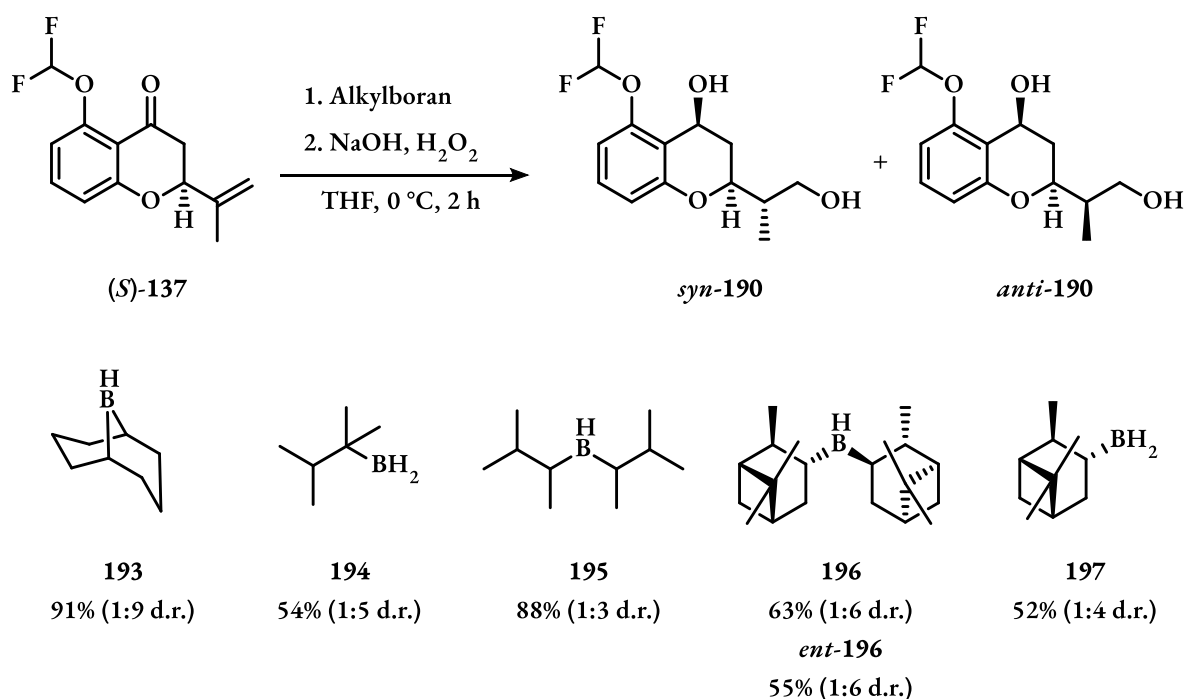
verschiedener literaturbekannter Liganden zeigte jedoch schnell, dass eine Stereinduktion mit chiralen Liganden nicht erfolgversprechend ist. Auch ein Wechsel von Catecholboran zu Pinakolboran führte nicht zu einer Veränderung der Stereochemie.



Bor-Spezies	Ligand	Ausbeute	<i>syn:anti</i>
Catecholboran	-	96%	1:1
Pinakolboran	-	54%	1:1
Catecholboran	<i>S</i> -BINAP	80%	1:1
Catecholboran	<i>S,S</i> -DIPAMP	83%	1:1
Catecholboran	<i>S,S</i> -Chiraphos	79%	1:1

Schema 33. Screening der Rhodium-katalysierten Hydroborierung.

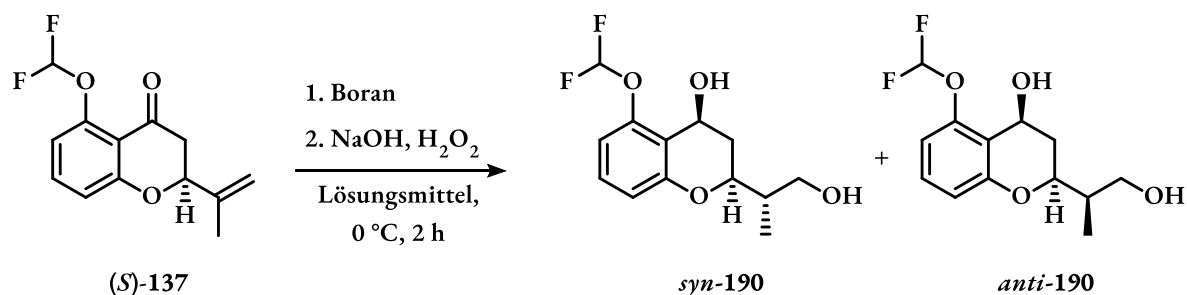
Da die Rhodium-katalysierte Hydroborierung in keiner der Testreaktionen Diastereoselektivität zeigte, wurde die Hydroborierung mit WILKINSON-Katalysator nicht weiter verfolgt. Stattdessen sollten weitere Alkylborane untersucht werden, um den Einfluss der Alkylreste auf die Diastereoselektivität zu untersuchen. Dazu wurden neben 9-BBN (**193**) auch andere achirale Borane wie Thexylboran (**194**) und Disiamylboran (**195**) sowie chirale Borane wie Isopinocampheylboran (IpcBH_2 , **197**) und Diisopinocampheylboran (Ipc_2BH , **196**) getestet (siehe Schema 34). Alle eingesetzten Alkylborane lieferten analog zu 9-BBN bevorzugt das unerwünschte *anti*-Produkt in unterschiedlichen Diastereoselektivitäten. Zudem wurde erneut in allen Fällen das benzyliche Keton reduziert. Erstaunlicherweise lieferten sowohl (-)- Ipc_2BH (**196**) als auch (+)- Ipc_2BH (*ent*-**196**) in gleichem Maße bevorzugt das *anti*-Diastereomer. Daraus wurde gefolgert, dass die Substratkontrolle hier vermutlich nicht mit chiralen Reagenzien übersteuert werden kann.



Schema 34. Screening verschiedener Alkylborane für die Hydroborierung.

Da Boran (BH₃) in der Literatur als stereochemische *wildcard* bekannt ist^[88], sollte abschließend eine Hydroborierung mit Boran-THF-Komplex getestet werden. Dabei wurde das gewünschte *syn*-Produkt (**syn-190**) in exzellenter Ausbeute und einem d.r. von 1.8:1 isoliert (siehe Schema 35). Die überraschende *syn*-Selektivität konnte zunächst nicht erklärt werden, weshalb die Hydroborierung mit Boran eingehender untersucht werden sollte um die Stereochemie besser verstehen und verbessern zu können. Dazu wurde *iso*-Propenylchromanon **137** zunächst mit unterschiedlichen Boran-Komplexen beziehungsweise aus Natriumborhydrid (NaBH₄) und Bortrifluoridetherat generiertem Diboran versetzt. Dabei zeigte sich, dass die Diastereoselektivität zugunsten des *syn*-Produkts in allen Fällen gegeben war. Das beste Ergebnis lieferte jedoch der Boran-THF-Komplex mit einer Diastereoselektivität von 1.8:1.

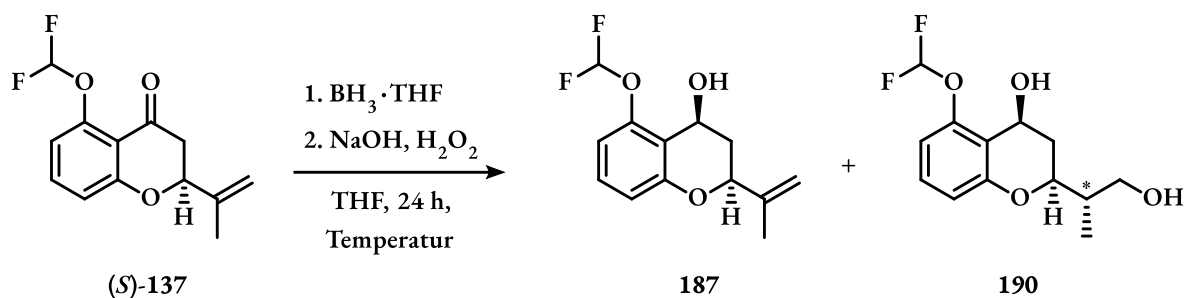
Ein Lösungsmittel-Screening mit Boran-THF-Komplex bei 0 °C zeigte, dass das eingesetzte Lösungsmittel keinen signifikanten Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion hat. Daher wurde THF als Lösungsmittel gewählt da es während der oxidativen Aufarbeitung kein Zweiphasensystem bildete und somit die Aufarbeitung erleichterte.



Boran	Lösungsmittel	Ausbeute (<i>syn:anti</i>)
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	THF	95% (1.8:1)
$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	THF	90% (1.5:1)
$\text{BH}_3 \cdot \text{NH}_3$	THF	Kein Umsatz
B_2H_6	THF	76% (1.3:1)
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	Et_2O	86% (1.7:1)
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	Toluol	88% (1.6:1)
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	CH_2Cl_2	78% (1.7:1)
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	1,4-Dioxan	80% (1.6:1)

Schema 35. Screening verschiedener Boran-Reagenzien und Lösungsmittel.

Um die Temperaturabhängigkeit der Hydroborierung zu untersuchen, wurde Chromanon **137** bei verschiedenen Temperaturen mit Boran-THF-Komplex versetzt und für 24 h gerührt (siehe Schema 36). Dann wurden Natriumhydroxid und Wasserstoffperoxid zugesetzt und die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Das *Screening* zeigte, dass die Reduktion des benzylichen Ketons (**137**→**187**) bereits vor der Hydroborierung des terminalen Alkens erfolgt (**137**→**190**). Wird die Reaktion bei -50 °C durchgeführt, kann das Reduktionsprodukt **187** als einziges Hauptprodukt isoliert werden. Die Hydroborierung des Alkens hingegen findet erst bei Temperaturen von -15 °C oder höher statt. Dies schließt zum einen aus, dass die Carbonylreduktion unter den gegebenen Bedingungen vermieden werden kann, legt zum anderen aber auch nahe, dass der bei der Reduktion entstehende chirale Alkohol möglicherweise stereochemischen Einfluss auf die Hydroborierung des Alkens nimmt. Diese Annahme fußt vor allem auf zahlreichen Literaturbeispielen an ähnlichen Systemen, in denen chirale Alkohole am cyclischen System die Stereochemie der Hydroborierung maßgeblich mitbestimmen.^[89]



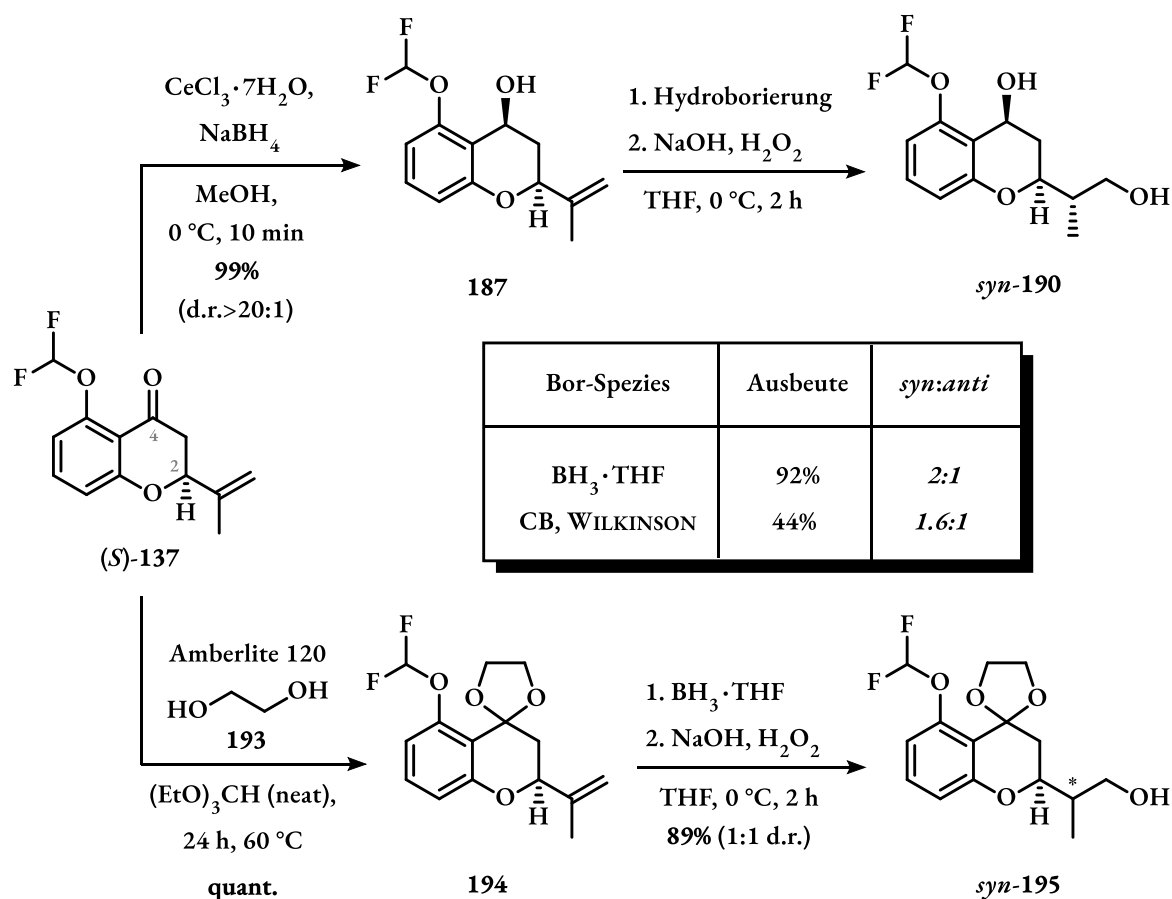
Temperatur	Hauptprodukt	Ausbeute	d.r.
-78 °C	reisolirtes 137	96%	-
-50 °C	187	78%	-
-15 °C	190	90%	1.8:1
0 °C	190	89%	1.7:1
25 °C	190	94%	1.7:1

Schema 36. Temperatur-Screening für die Hydroborierung.

Um diese Theorie zu untersuchen, wurde zunächst untersucht ob der Einsatz des chiralen benzylichen Alkohols in **187** als aktives Volumen genutzt werden kann um die Diastereoselektivität der Hydroborierung zu verbessern. Dazu wurde Chromanon **137** zunächst analog zur MOSHER-Ester Analyse nach einem Protokoll von JOHNSON^[84] substratkontrolliert mit NaBH₄ zum *cis*-Benzylalkohol **187** reduziert und dann bei 0 °C mit Boran hydroboriert (siehe Schema 37, obere Route). Da die Diastereoselektivität der Reaktion mit 2:1 nicht signifikant besser war als am ursprünglichen System (1.8:1 d.r.), konnten keine wirklichen Schlüsse über den Einfluss des Alkohols gezogen werden. Die Rhodium-katalysierte Hydroborierung mit Catecholboran (CB) und WILKINSON-Katalysator, die bislang ausschließlich racemisches Produkt generierte, lieferte hingegen überraschenderweise ebenfalls das *syn*-Produkt **190** mit einer Diastereoselektivität von 1.6:1.

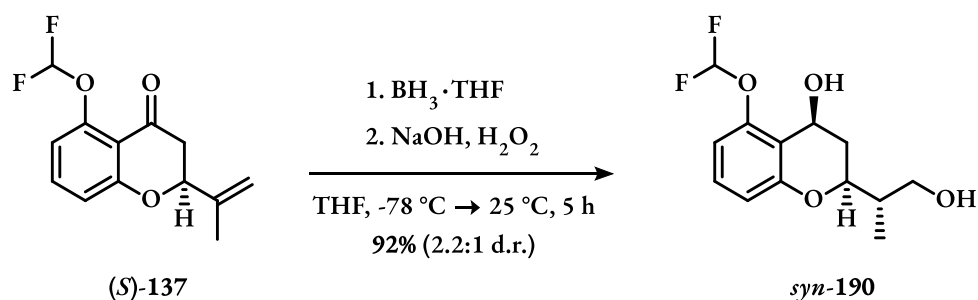
Wenn das benzyliche Keton vor der Hydroborierung als Acetal geschützt wird (**137**→**194**) und somit kein Stereozentrum an C4 vorliegt, so verläuft die Hydroborierung nur mit einer Diastereoselektivität von 1:1 (siehe Schema 37, untere Route).

Diese Indizien legen den Schluss nahe, dass der benzyliche Alkohol Einfluss auf die Hydroborierung nimmt. Zudem scheint das Stereozentrum in 2-Position offensichtlich keinerlei Substratkontrolle in der Hydroborierung auszuüben.



Schema 37. Untersuchung des Einflusses der benzylicchen Position auf die Diastereoselektivität der Hydroborierung.

In einem letzten Versuch die Diastereoselektivität zu steigern, sollte die Reaktionsführung an die bisherigen Erkenntnisse angepasst werden. Dazu wurde Chromanon **137** in THF auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit Boran-THF-Komplex versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktion langsam über 5 h auf Raumtemperatur erwärmt, in dem Bestreben zunächst eine vollständige Reduktion des Ketons zu erreichen, bevor die Hydroborierung des Alkens einsetzt. Tatsächlich konnte die Diastereoselektivität so auf 2.2:1 d.r. gesteigert werden, was jedoch weiterhin unzufriedenstellend war (siehe Schema 38).

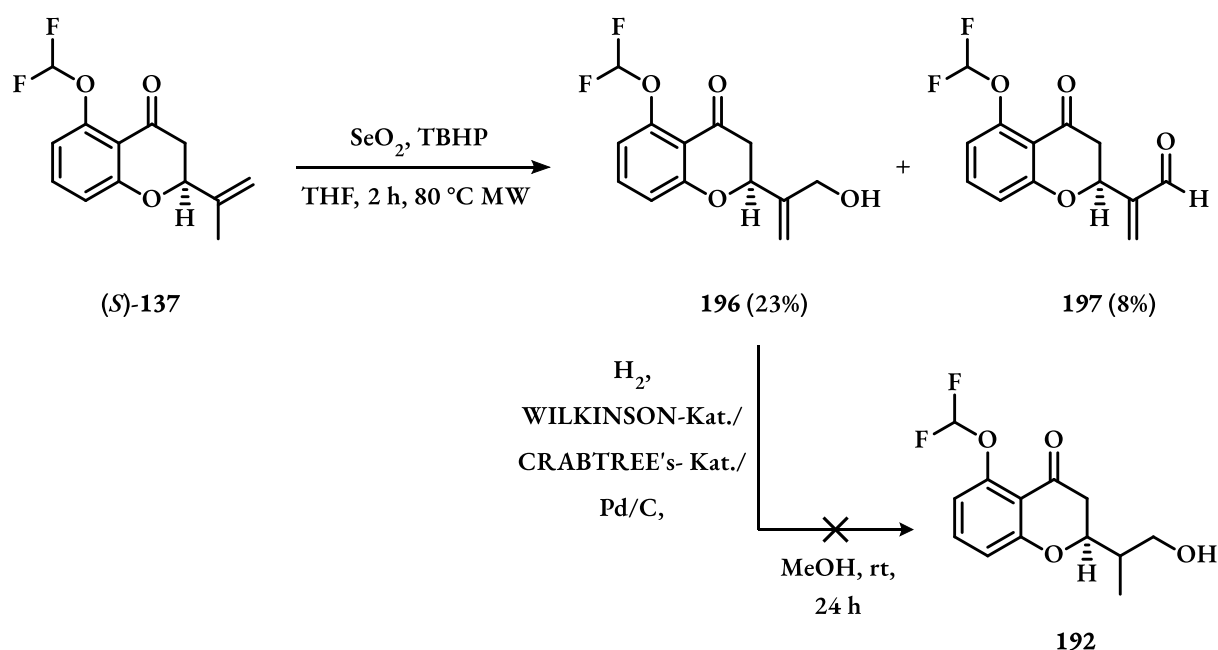


Schema 38. Hydroborierung unter optimierten Reaktionsbedingungen.

Da eine signifikante Verbesserung der Diastereoselektivität an dieser Stelle unwahrscheinlich erschien, sollten andere synthetische Zugänge zu Alkohol **192** untersucht werden. Dafür boten sich drei alternative Syntheserouten an:

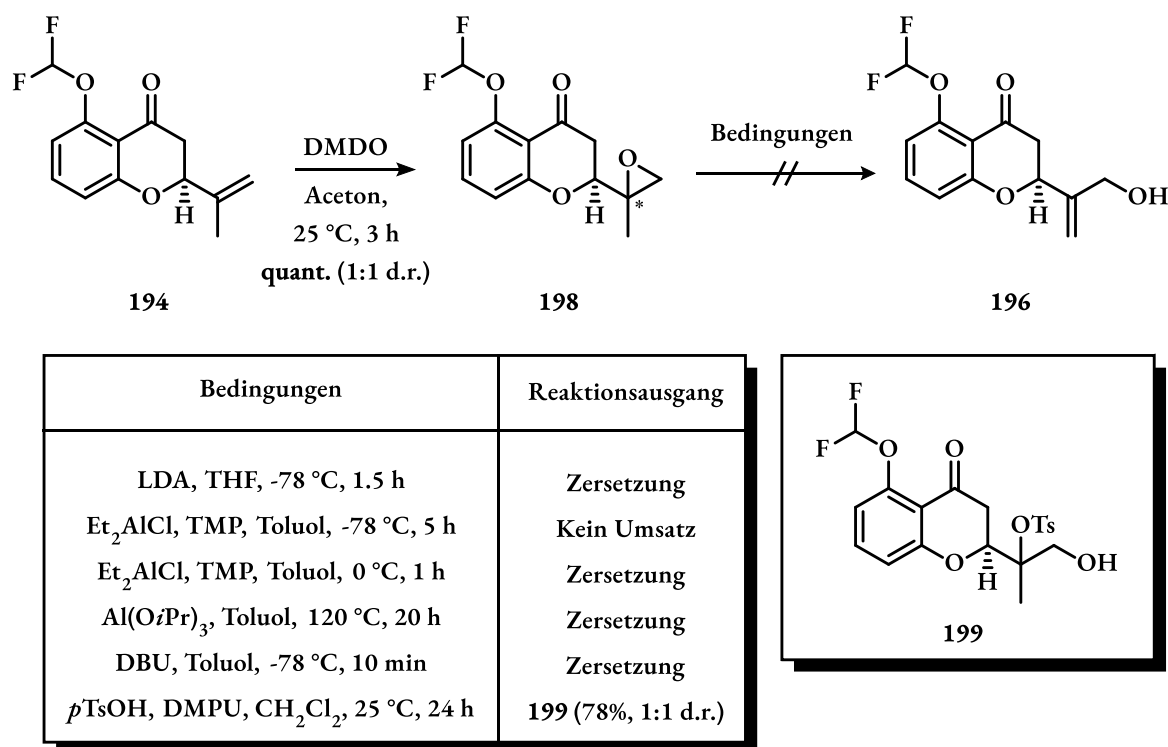
- 1.) Allylische Oxidation des *iso*-Propenylrests mit anschließender chiraler Hydrierung
- 2.) Epoxidierung des terminalen Alkens, Öffnung des Alkens mittels Base und anschließende chirale Hydrierung
- 3.) Hydrozirkonierung mit oxidativer Aufarbeitung (ZACA-Reaktion)

Alle drei Routen wurden zunächst mit dem freien Keton **137** und später mit Acetal **194** (siehe Schema 37) untersucht. Die allylische Oxidation mit Selendioxid wurde nach verschiedenen literaturbekannten Protokollen durchgeführt^[90-92], lieferte den primären Alkohol **196** jedoch in allen Fällen nur in unzuverlässigen schlechten Ausbeuten von 10-15% (siehe Schema 39). Als Hauptproblem wurde die Überoxidation zu Aldehyd **197** identifiziert, der sich als säurelabil erwies und bei der säulenchromatographischen Aufreinigung an Kieselgel zersetzte. Die besten Ergebnisse wurden mit Selendioxid und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) in THF unter Erhitzen in der Mikrowelle erreicht, wobei allerdings nur 23% des primären Alkohols isoliert wurden. Da erste Hydrierungsversuche des primären Alkohols mit homogenen und heterogenen Katalysatoren ebenfalls zu komplexen Produktgemischen führten, wurde diese Syntheseroute verworfen.



Schema 39. Alternativ-Route 1 - Riley Oxidation mit anschließender Hydrierung.

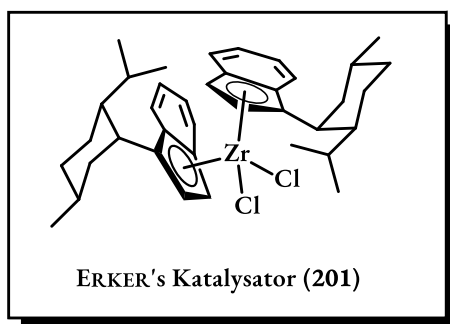
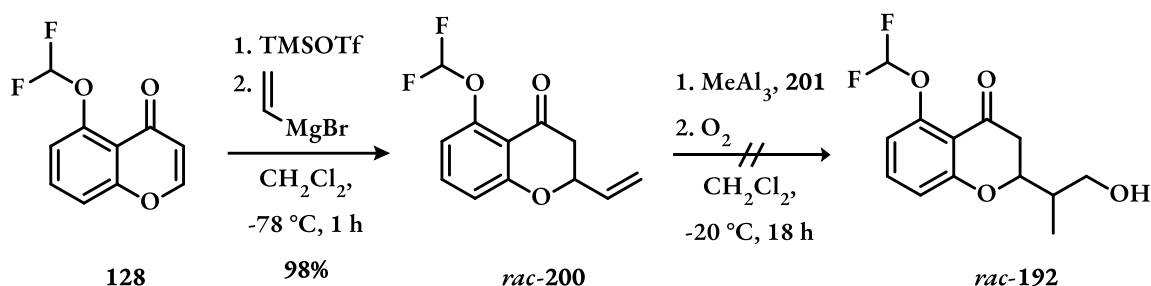
Die als nächstes untersuchte Epoxidierung des terminalen Alkens **137** mit DMDO hingegen verlief ohne Nebenreaktionen zu Produkt **198**, welches in einer Diastereoselektivität von 1:1 erhalten wurde (siehe Schema 40). Die Öffnung des Epoxids unter verschiedenen literaturbekannten Bedingungen^[93-98] lieferte jedoch in keinem der Fälle den gewünschten Allylalkohol **196**. Sowohl im Falle des freien wie auch des Acetal-geschützten Ketons (hier nicht abgebildet) wurde in allen Testreaktionen ausschließlich Zersetzung beobachtet. Die einzige Ausnahme bildet die Epoxidöffnung mit *para*-Toluolsulfonsäure (*p*TsOH) und DMPU die das tosylierte Diol **199** in 78% Ausbeute lieferte. Versuche, den Tosylrest zu eliminieren, führten jedoch erneut ausschließlich zur Zersetzung des Startmaterials, weshalb auch diese Route für untauglich erachtet wurde.



Schema 40. Alternativ-Route 2 - Epoxidierung, Ringöffnung und Hydrierung.

Abschließend wurde die ZACA-Reaktion untersucht. Dafür wurde zunächst das racemische vinylierte Chromanon **200** in exzellenter Ausbeute aus Chromenon **128** dargestellt (siehe Schema 41). Das terminale Alken sollte dann einer Methylaluminierung mit ERKERS Katalysator (**201**) und Trimethylaluminium unterzogen werden.^[99] Der primäre Alkohol sollte dann durch Oxidation mit elementarem Sauerstoff erhalten werden. Auch hier kam es allerdings unter den Literaturbedingungen von NEGISHI *et al.*^[100] zur vollständigen Zersetzung des Vinylketons **200**.

Auch ein modifiziertes Protokoll nach WIPF *et al.*^[99] führte zu komplexen Produktgemischen, weshalb die ZACA-Reaktion ebenfalls für ungeeignet befunden wurde.



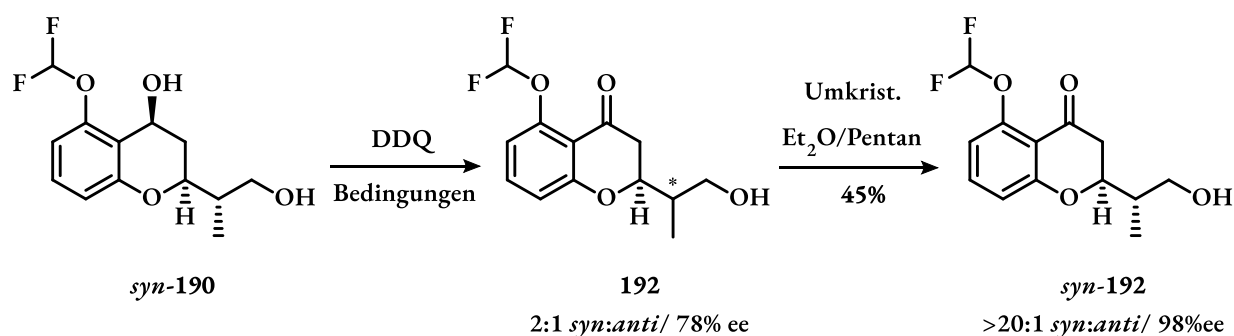
Schema 41. Alternativ-Route 3 - ZACA-Reaktion.

Da auf keiner der literaturbekannten Alternativ-Routen Produkt isoliert werden konnte, wurde zunächst an der Hydroborierung mit Boran festgehalten, da sie zwar dürftige, aber dennoch reproduzierbare *syn*-Selektivität garantierte.

Nun, da ein erster enantio- und diastereoselektiver Zugang zu Diol **190** etabliert wurde, sollte die Reoxidation des benzylichen Alkohols zum Keton (**190**→**192**) untersucht werden. Analog zur racemischen Route wurden auch hier zunächst DDQ als Oxidationsmittel untersucht (siehe Schema 42). Während die DDQ-Oxidation mit Methylschutzgruppe in exzellenten Ausbeuten verlief, konnte mit der Difluormethyl-Schutzgruppe hingegen nur Ausbeuten von maximal 45% bei drastisch verlängerter Reaktionsdauer erreicht werden. Dies wurde auf die veränderten elektronischen Bedingungen des benzylichen Alkohols zurückgeführt. Offensichtlich ist die Abstraktion des Hydrid-Ions zu Beginn der Oxidation durch die Elektronenarmut des aromatischen Ringes gehindert. Da sich die elektronischen Bedingungen jedoch ohne einen Austausch der Schutzgruppe nicht beeinflussen lassen, wurde versucht, die Ausbeute durch drastischere Reaktionsbedingungen zu verbessern. Ein Wechsel des Lösungsmittels zu höher siedenden chlorierten Lösungsmitteln wie Chloroform oder Dichlorethan führte zunächst jedoch nicht zum

Erfolg und lieferte das benzyliche Keton in ähnlichen Ausbeuten bei leicht verkürzten Reaktionszeiten. Erst der Wechsel zur Mikrowelle führte zu einer signifikanten Verbesserung der Ausbeute und Reaktionsdauer. Mit Chloroform als Lösungsmittel wurde innerhalb von 2 h vollständiger Umsatz und exzellente Ausbeuten erreicht. Die Ansatzgröße im Mikrowellen-Röhrchen ist jedoch auf 2.5 g beschränkt, was die DDQ-Oxidation zu einem Flaschenhals der Synthese macht.

Da Keton **192** im Gegensatz zum Diol **190** als Feststoff vorlag, konnte auf dieser Stufe eine Umkristallisation durchgeführt werden, um die Diastereomere der Hydroborierung zu trennen und den Enantiomerenüberschuss zu verbessern. Aus Diethylether und Pentan konnte Keton **192** so in 98% ee als einziges Diastereomer erhalten werden.



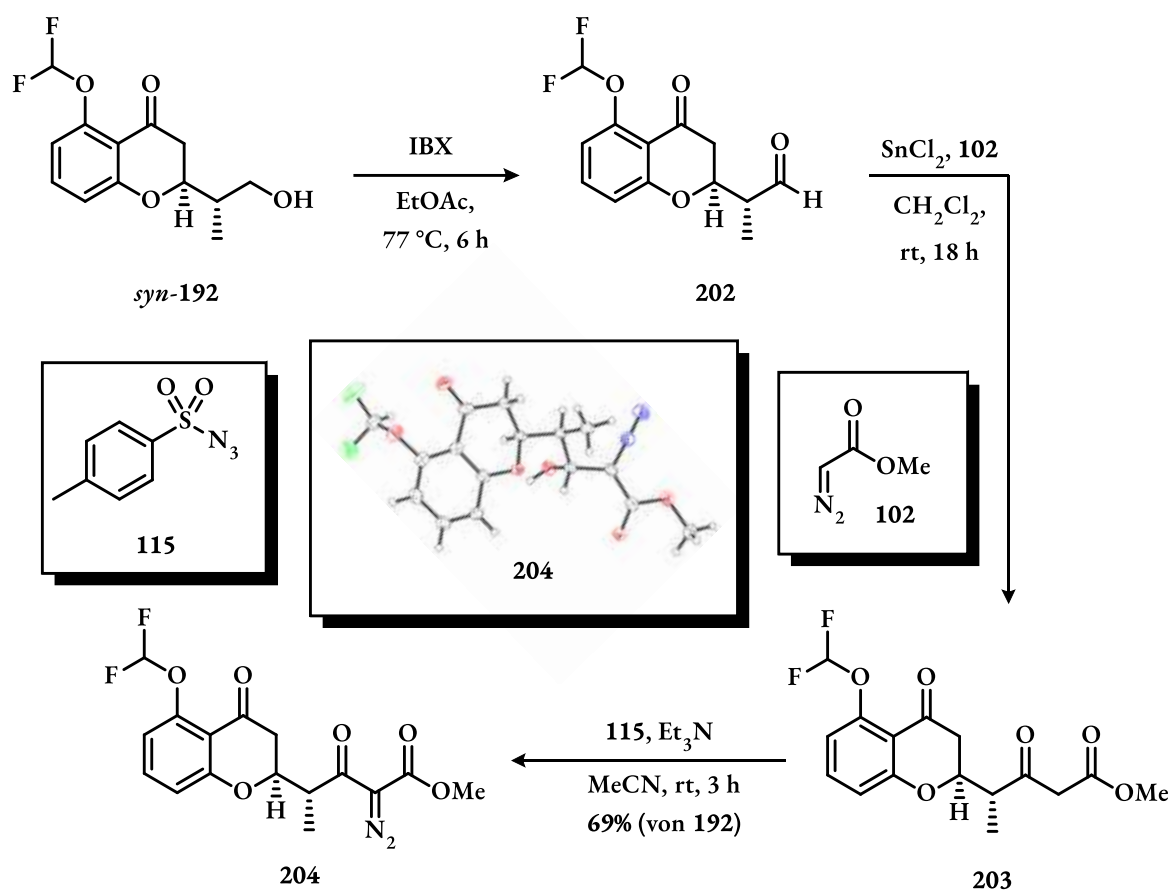
Optimierung der DDQ-Oxidation

Lösungsmittel	Temperatur	Reaktionsdauer	Heizquelle	Ausbeute
CH ₂ Cl ₂	40 °C	2 h	Rührer	13%
CH ₂ Cl ₂	40 °C	8 h	Rührer	45%
CHCl ₃	61 °C	5 h	Rührer	43%
DCE	57 °C	6 h	Rührer	40%
CHCl ₃	80 °C	2 h	Mikrowelle	92%
CHCl ₃	80 °C	2.5 h	Mikrowelle	90%

Schema 42. Optimierung der DDQ-Oxidation.

Analog zur racemischen Route sollte der primäre Alkohol nun mit IBX oxidiert werden und anschließend in einer ROSKAMP-Reaktion mit nachfolgendem REGITZ-Diazotransfer in α -Diazo- β -ketoester **204** überführt werden (siehe Schema 43). Während die IBX-Oxidation im Vergleich zur Oxidation am methylgeschützten Derivat einer etwas längeren Reaktionszeit bedurfte, waren die

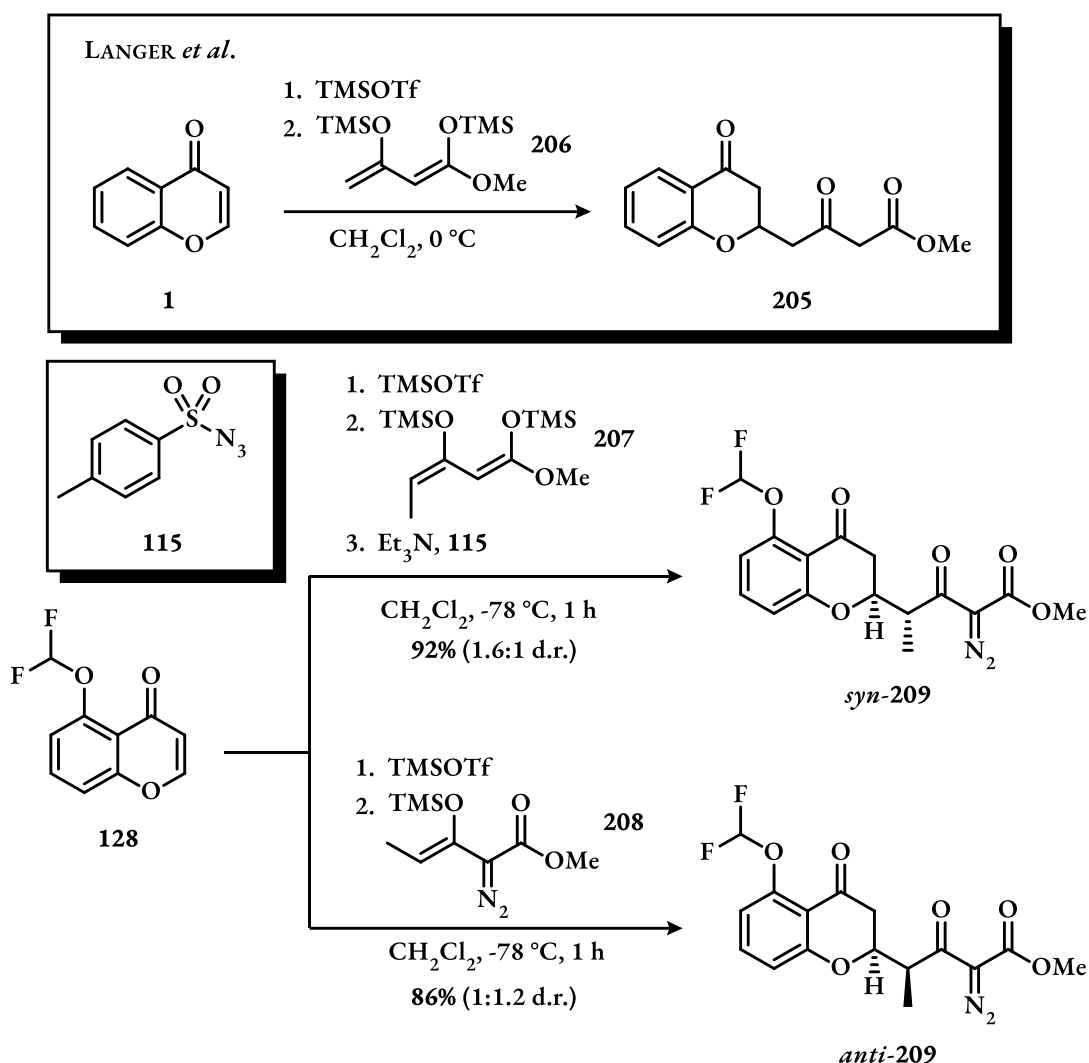
Ausbeuten aller drei Reaktionen vergleichbar mit denen der Methyl-Derivate und erlaubten die Synthese des Esters **204** in 69% über drei Stufen. Die relative Stereokonfiguration der beiden Stereozentren in **204** konnten durch Kristallstrukturanalyse bestätigt werden (siehe Schema 43, Mitte).



Schema 43. Synthese des α -Diazo- β -Ketoesters **204**.

Da die Enantio- und Diastereoselektivität des bis hier entwickelten *early-games* durchaus verbesserungswürdig erschienen, sollte abschließend noch eine alternative Synthese des α -Diazo- β -ketoesters **204** untersucht werden. Als Ausgangspunkt diente die von LANGER *et al.* berichtete 1,4-Addition von Bissilylenolethern an Chromenone (siehe Schema 44).^[101-103] Während LANGER in der Regel unsubstituierte Bissilylenolether einsetzt und diese racemisch an Chromenone addiert, sollte in diesem Fall untersucht werden, ob die Addition von Bissilylenolethern auch enantioselektiv verläuft sofern KIYOOKA-LEWIS-Säuren statt TMSOTf zur Aktivierung des Chromenons eingesetzt werden. Zudem sollte die Diastereoselektivität der Reaktion untersucht werden, zu der LANGER keine genaueren Angaben macht.^[101]

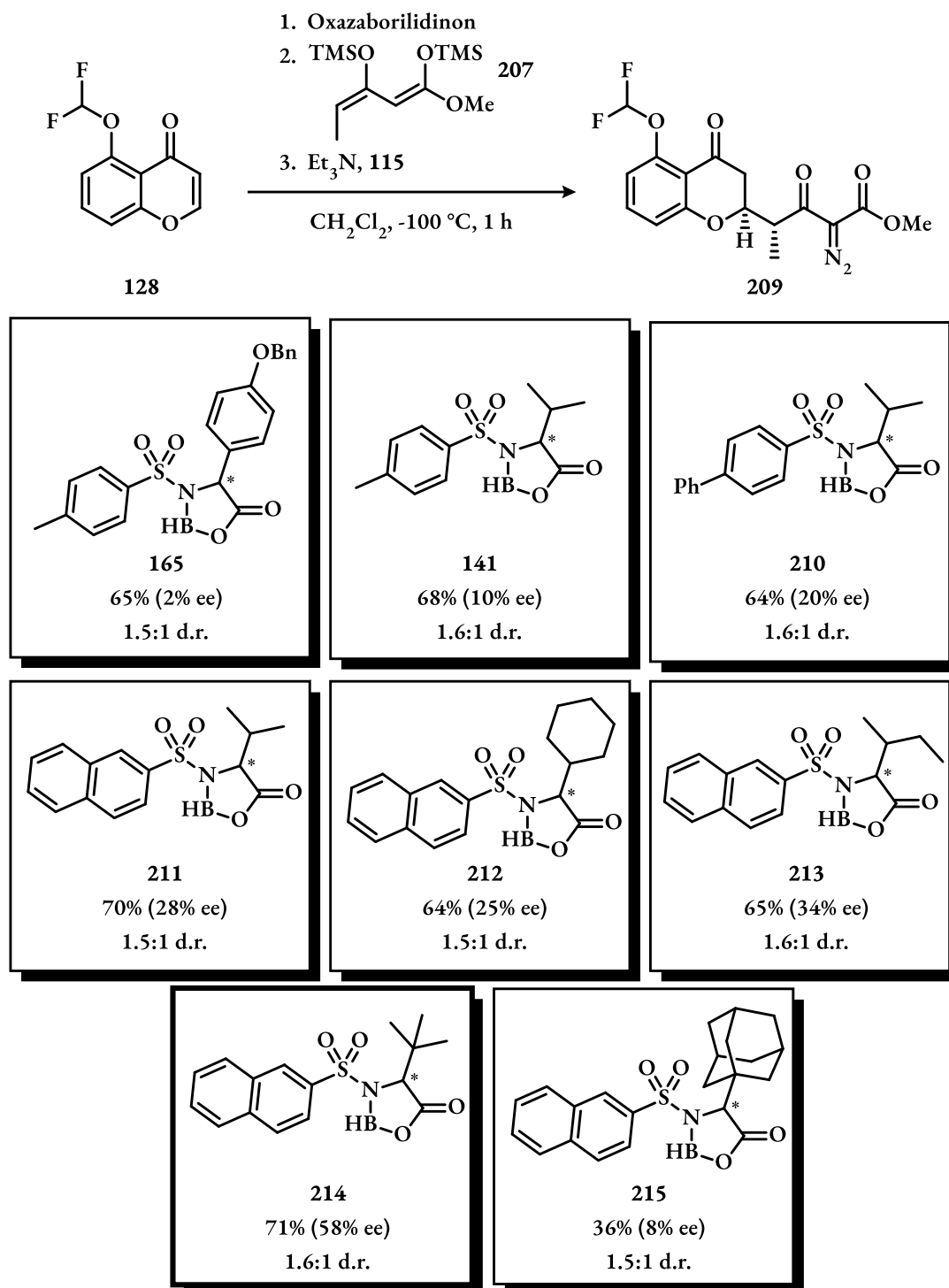
Um die 1,4-Addition zu untersuchen, wurden zunächst Bissilylenolether **207** und α -Diazo-Enolether **208** dargestellt und analog zu LANGER auf racemischem Wege an Chromenon **128** addiert. Dabei zeigte sich dass der *E*-Silylenolether **207** bevorzugt das *syn*-Produkt bildet, während mit *Z*-Silylenolether **208** das *anti*-Produkt begünstigt ist. Die Diastereoselektivitäten waren jedoch in beiden Fällen ähnlich dürftig wie die Selektivitäten der Hydroborierung.



Schema 44. Racemische Synthese von **209** über die von LANGER etablierte 1,4-Addition von (Bis)-Silylenolethern an Chromenone.

Mit Bissilylenolether **115** als moderat *syn*-selektives Nukleophil wurde nun die Verwendung von KIYOOKA-LEWIS-Säuren zur Halbraumdifferenzierung untersucht (siehe Schema 45). Ein *Screening* verschiedener Aminosäuren bei -100°C zeigte überraschenderweise, dass der Einsatz des Oxazaborilidinons **165** in dieser Reaktion im Gegensatz zur Addition mit Di-*iso*-Propenylzink praktisch keine Enantioselektivität generiert. Andere Aminosäuren, vor allem solche mit Biphenyl- und Naphthylsulfonyl-*N*-Substituenten, lieferten hingegen moderate Enantioselektivitäten. Beide

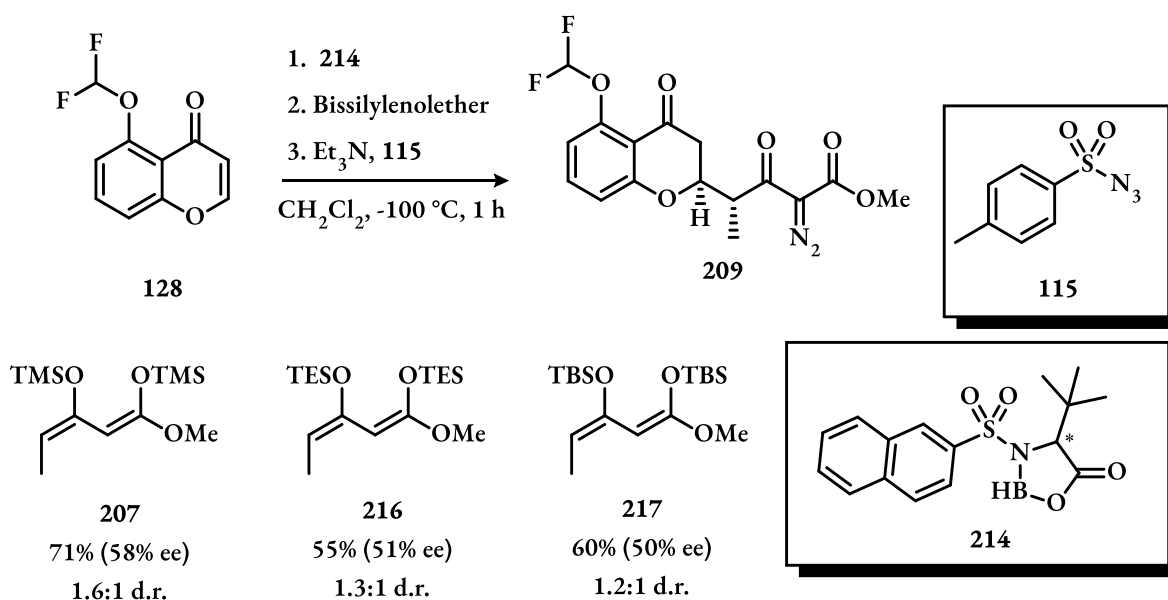
Reaktionen verlaufen daher vermutlich über unterschiedliche Übergangszustände was erneut, wie bereits zu Beginn des Kapitels erwähnt, eine Koordination des Organozink-Reagenzes an die LEWIS-Säure nahelegt. Da im Falle der Addition von Bissilylenolethern keine koordinierende Metallspezies vorhanden ist, spielen hier möglicherweise sterische Effekte eine signifikantere Rolle.



Schema 45. LEWIS-Säure-Screening für die asymmetrische 1,4-Addition von Bissilylenolethern an Chromenone.

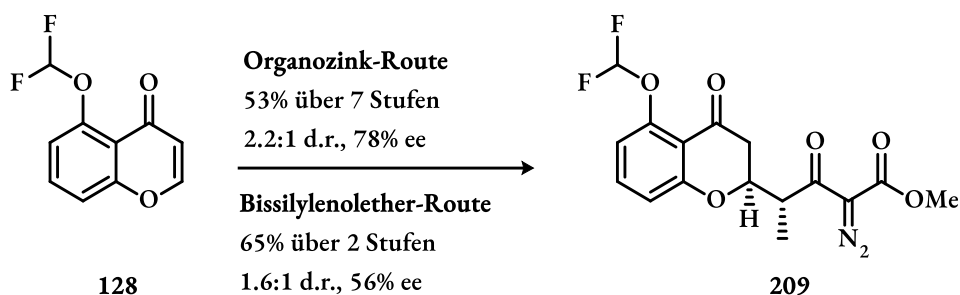
Ein *Screening* verschiedener Aminosäuren mit *N*-Biphenyl- und *N*-Naphthylsubstituenten zeigte, dass aliphatische β -verzweigte Aminosäuren bessere Enantioselektivitäten bieten als Phenylglycin. Die besten Ergebnisse konnten mit *tert*-Leucin und *N*-Naphthylsubstituenten (**214**) erzielt werden. Eine weitere Steigerung des sterischen Anspruchs führte jedoch nicht zu einer Verbesserung, sondern zu einem Einbruch der Enantioselektivität (siehe Schema 45: **215**). Dies lässt sich vermutlich auf eine schlechtere Koordination der LEWIS-Säure an das Startmaterial **128** zurückführen, da auch eine wesentlich schlechtere Ausbeute als bei den anderen Oxazaborilidinen beobachtet wurde, was wiederum für eine gehemmte Aktivierung spricht.

Um die Diastereoselektivität zu verbessern, wurden noch weitere Bissilylenolether mit verschiedenen Silylresten dargestellt und untersucht (siehe Schem 46). Die neuen Silylenolether (**216** & **217**) erwiesen sich als weniger reaktiv im Vergleich zu TMS-Enolether **207**, was sich vor allem in längeren Reaktionszeiten und schlechteren Ausbeuten widerspiegelte. Eine Steigerung der Diastereoselektivität und Enantioselektivität konnte jedoch mit keinem der neuen Derivate erreicht werden. Dies dürfte sich vor allem darauf zurückführen lassen, dass die sterisch anspruchsvolleren Silylenolether **216** und **217** nur in schlechter E/Z-Selektivität dargestellt werden konnten.



Schema 46. Untersuchung verschiedener Bissilylenolether in der asymmetrischen MICHAEL-Addition an Chromenone.

Da die Diastereo- und Enantioselektivität hinter denen der längeren Organozink-Route zurückblieben, wurde diese für das weitere Vorgehen favorisiert (siehe Schema 47).



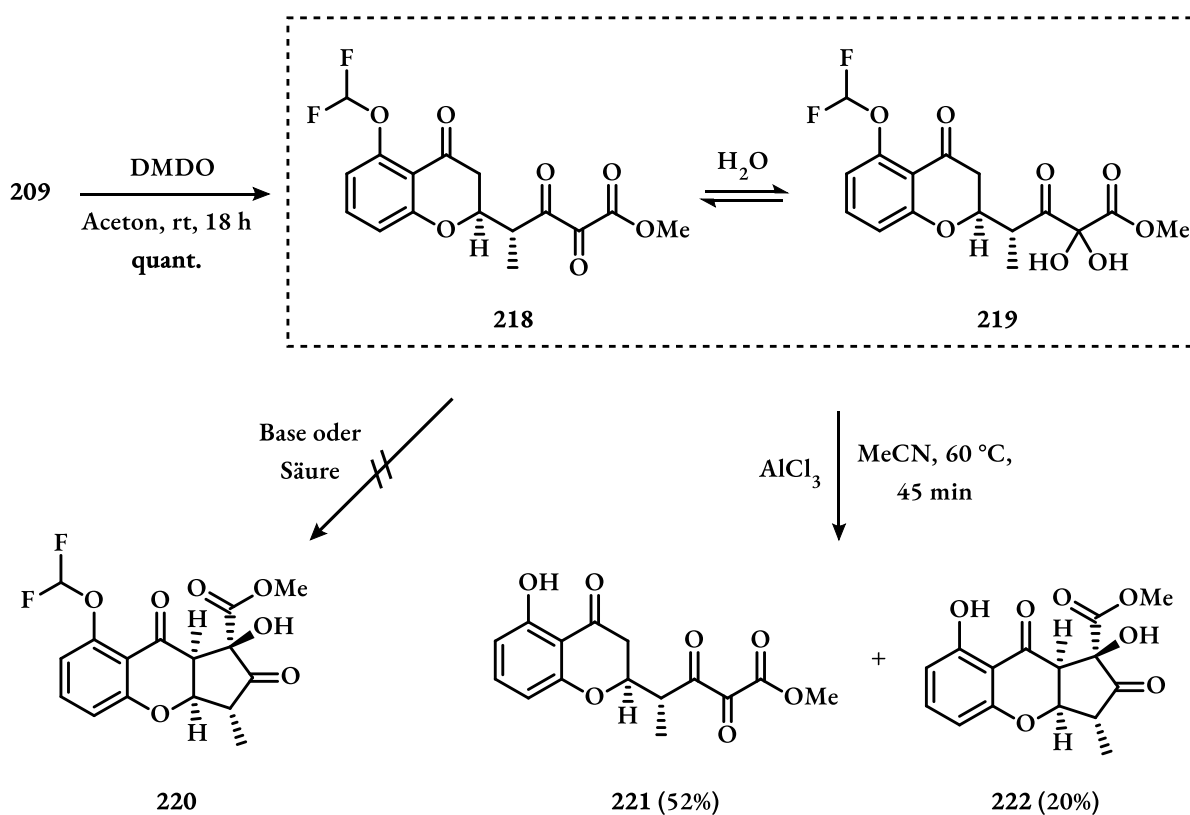
Schema 47. Vergleich der Organozink- und der Bissilylenolether-Route.

B.3.3 Endgame: Vicinales Tricarbonyl

Nachdem in Kapitel B.3.2 ein enantio- und diastereoselektiver Zugang zu α -Diazo- β -ketoester **209** entwickelt wurde, sollte nun analog zur racemischen Route (siehe Kapitel B.3.1) die Oxidation zum Tricarbonyl mit anschließender Cyclisierung untersucht werden. Dabei war vor allem von Interesse, ob die neue Difluormethylschutzgruppe die Elektronendichte des aromatischen Ringes soweit herabsetzt, dass unter den oxidativen Bedingungen der Tricarbonylsynthese keine Oxidation des Aromaten stattfindet. Bei der Epoxidierung des terminalen Alkens in Kapitel B.3.2 (siehe Schema 40) konnte bereits gezeigt werden, dass der aromatische Ring DMDO bei kurzen Reaktionszeiten toleriert. Die Oxidation der α -Diazo-Funktion hingegen benötigt in der Regel Reaktionszeiten von mindestens 18 h.^[53,58] Erfreulicherweise wurde auch nach bis zu 24 h keine Nebenreaktionen am aromatischen Ring beobachtet und das vicinale Tricarbonyl **218** konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden (siehe Schema 48). Da es sich bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung komplett zersetzte, wurden Oxidations- und Lösungsmittel nach der Reaktion unter vermindertem Druck entfernt und das NMR-reine Rohprodukt wurde direkt in der weiteren Synthese eingesetzt.

Analog zum acetylgeschützten Derivat **120** (siehe Kapitel B.3.1) wurde Tricarbonyl **218** im Gleichgewicht mit seinem Hydrat **219** isoliert. Durch Erhitzen unter Vakuum oder Rühren über Molsieb konnte das Hydrat vollständig in das Tricarbonyl überführt werden. Im Zuge der weiteren Arbeit erwies sich dies jedoch als unnötig, da die intramolekulare Aldoladdition sowohl mit Hydrat **219** wie auch dem vicinalen Tricarbonyl **218** mit identischen Ausbeuten durchgeführt werden konnte. Diese Erkenntnis deckt sich mit mehreren Beispielen aus der Literatur, bei denen Tricarbonyle ebenfalls im Gemisch mit ihren Hydraten eingesetzt wurden.^[104-108] Eine Dehydratisierung scheint nur notwendig, sofern das vicinale Tricarbonyl anschließend mit Metallorganen oder anderen wasserempfindlichen Reagenzien umgesetzt werden soll.

Das difluormethylgeschützte Tricarbonyl **218** konnte analog zu seinem acetylgeschützten Gegenstück (**120**) nicht direkt cyclisiert werden, da unter basischen wie auch LEWIS- und BRØNSTED-sauren Reaktionsbedingungen vollständige Zersetzung beziehungsweise teilweise Entschützung des Startmaterials beobachtet wurde (siehe Schema 48). Daher sollte zunächst die Difluormethylschutzgruppe abgespalten werden, um die Cyclisierung der racemischen Vorarbeiten reproduzieren zu können. Trifluoressigsäure führten jedoch ebenso wie Standard-Entschützungsreagenzien für Methylgruppen (BCl_3 , BBr_3 , TMSI) vor allem zur Zersetzung des Startmaterials. Ein Wechsel zum weniger harschen Aluminiumtrichlorid (AlCl_3) erlaubte die Entschützung zum freien Phenol **221** in moderaten Ausbeuten. Als Nebenprodukt wurde das bereits cyclisierte Tetrahydrocyclopenta[b]-chromanon **222** isoliert. Eine vollständige Cyclisierung des Startmaterials unter den Entschützungsbedingungen konnte auch mit zusätzlichem AlCl_3 , harscheren Reaktionsbedingungen oder längeren Reaktionszeiten nicht erreicht werden. Da sich das entschützte Tricarbonyl als relativ stabil gegenüber säulenchromatographischer Aufreinigung erwies, konnten Cyclisierungs- und Entschützungsprodukt zunächst getrennt werden.

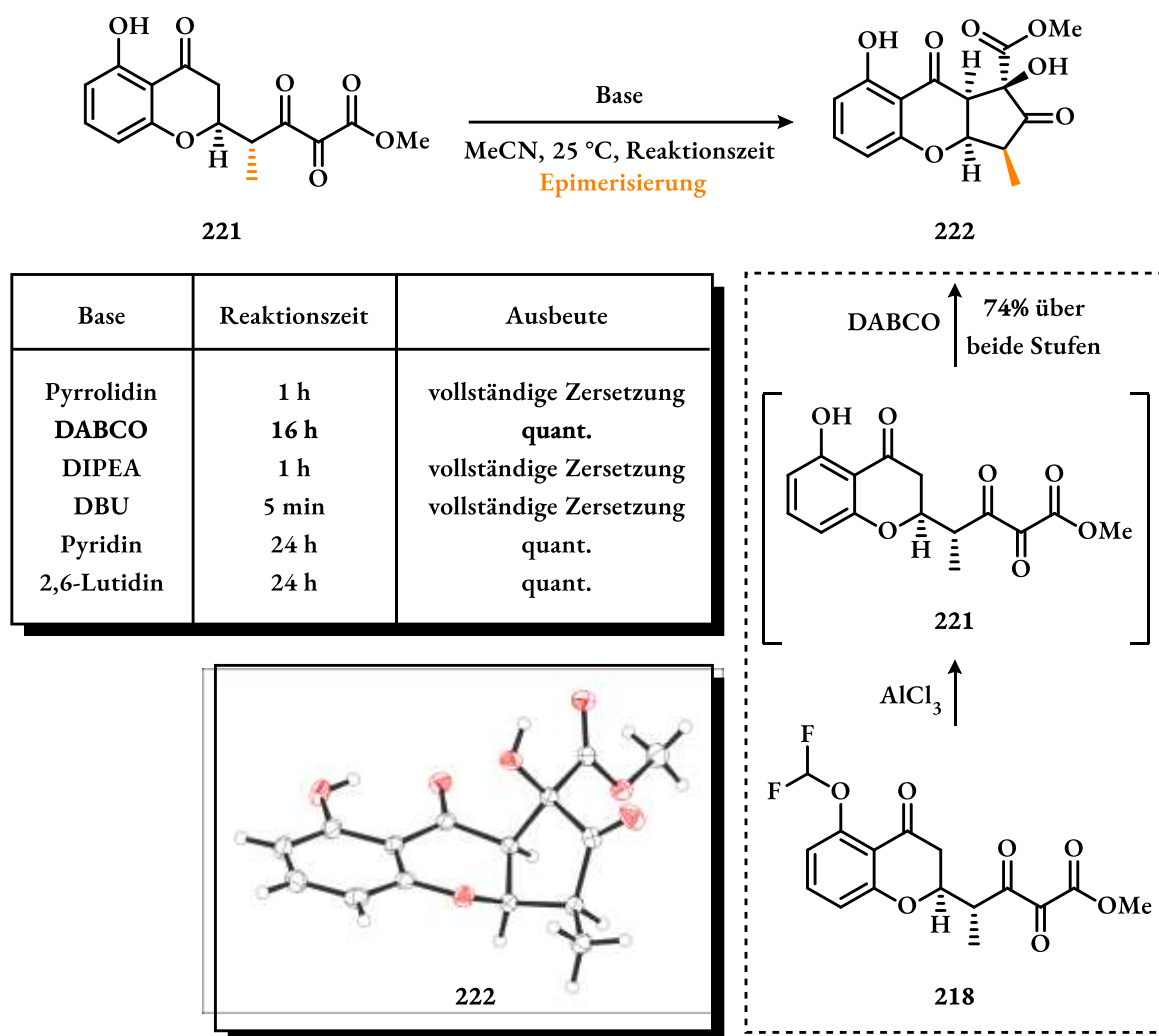


Schema 48. Oxidation zum Tricarbonyl **218** und anschließende Entschützung des Phenols.

Die Cyclisierung des freien Phenols (**221**) mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ aus Kapitel B.3.1 konnte zwar reproduziert werden, die Ausbeuten waren jedoch weiterhin schwankend. Da bereits ein weites Spektrum an LEWIS-Säuren getestet wurde, sollten nun analog zu BUTLER^[27] und SWAROOP^[28] (zum Vergleich, siehe Kapitel A.3) verschiedene nicht-nukleophile Aminbasen untersucht werden. Während sich das geschützte Tricarbonyl **218** unter basischen Bedingungen noch zügig zersetzte, erwies sich das freie Phenol **221** als erstaunlich stabil gegenüber Aminen mit einem niedrigen pK_s -Wert wie Pyridin ($\text{pK}_\text{s}=5.23$), 2,6-Lutidin ($\text{pK}_\text{s}=6.72$) oder DABCO ($\text{pK}_\text{s}=8.80$).^[109] Mit allen drei Aminen gelang die Cyclisierung zum Tetrahydrocyclopenta[b]-chromanon **222** ohne die Bildung von Zersetzungsprodukten (siehe Schema 49). Basischere Amine wie HÜNIG-Base ($\text{pK}_\text{s}=10.8$), DBU ($\text{pK}_\text{s}=13.5$) oder Pyrrolidin ($\text{pK}_\text{s}=11.3$)^[109] führten hingegen zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials. Da DABCO die beste Ausbeute und den schnellsten Umsatz erreichte, wurde es für die weitere Synthese ausgewählt.

Da die Entschützung mit AlCl_3 bereits Cyclisierungsprodukt lieferte, sollte das Rohprodukt der Entschützung **221** direkt mit DABCO umgesetzt werden. So sollten Ausbeuteverluste durch chromatographische Aufarbeitung des Entschützungsprodukts **221** vermieden werden. Die Cyclisierung des Rohmaterials lieferte Tetrahydrocyclopenta[b]-chromanon **222** in einer reproduzierbaren Ausbeute von 74% mit einem d.r. von 9:1 (siehe Schema 49, gestrichelter Kasten).

Bei der Analytik des Tetrahydrocyclopenta[b]-chromanons **222** fiel zunächst auf, dass sich ^1H - und ^{13}C -NMR des auf dieser Route erhaltenen 'Tricyclus' mit dem des in der racemischen Vorarbeit erhaltenen Cyclisierungsprodukts glichen (siehe Kapitel B.3.1). Da die Edukte der beiden Cyclisierungen jedoch mit invers-konfigurierten α -Methylgruppen dargestellt wurden, wurde vermutet, dass das α -Stereozentrum des Tricarbonyls im Zuge der Cyclisierung epimerisiert wird (siehe Schema 49, orange eingefärbt). Eine Epimerisierung während der Entschützung des Phenols ist unwahrscheinlich, da das Tricarbonyl **221** weiterhin diastereomerenrein vorliegt, während Cyclisierungsprodukt **222** einen d.r. von 9:1 aufweist. Die Epimerisierung wurde anhand einer Kristallstrukturanalyse des 'Tricyclus' **222** bestätigt, dessen Methylgruppe (*R*)- statt (*S*)-konfiguriert wie in Preussochromon D vorliegt. Alle anderen Stereozentren lagen jedoch in der gewünschten Stereochemie vor, weshalb trotz der Epimerisierung auch weiterhin an einem Aldol-basierten Ringschluss festgehalten werden sollte.



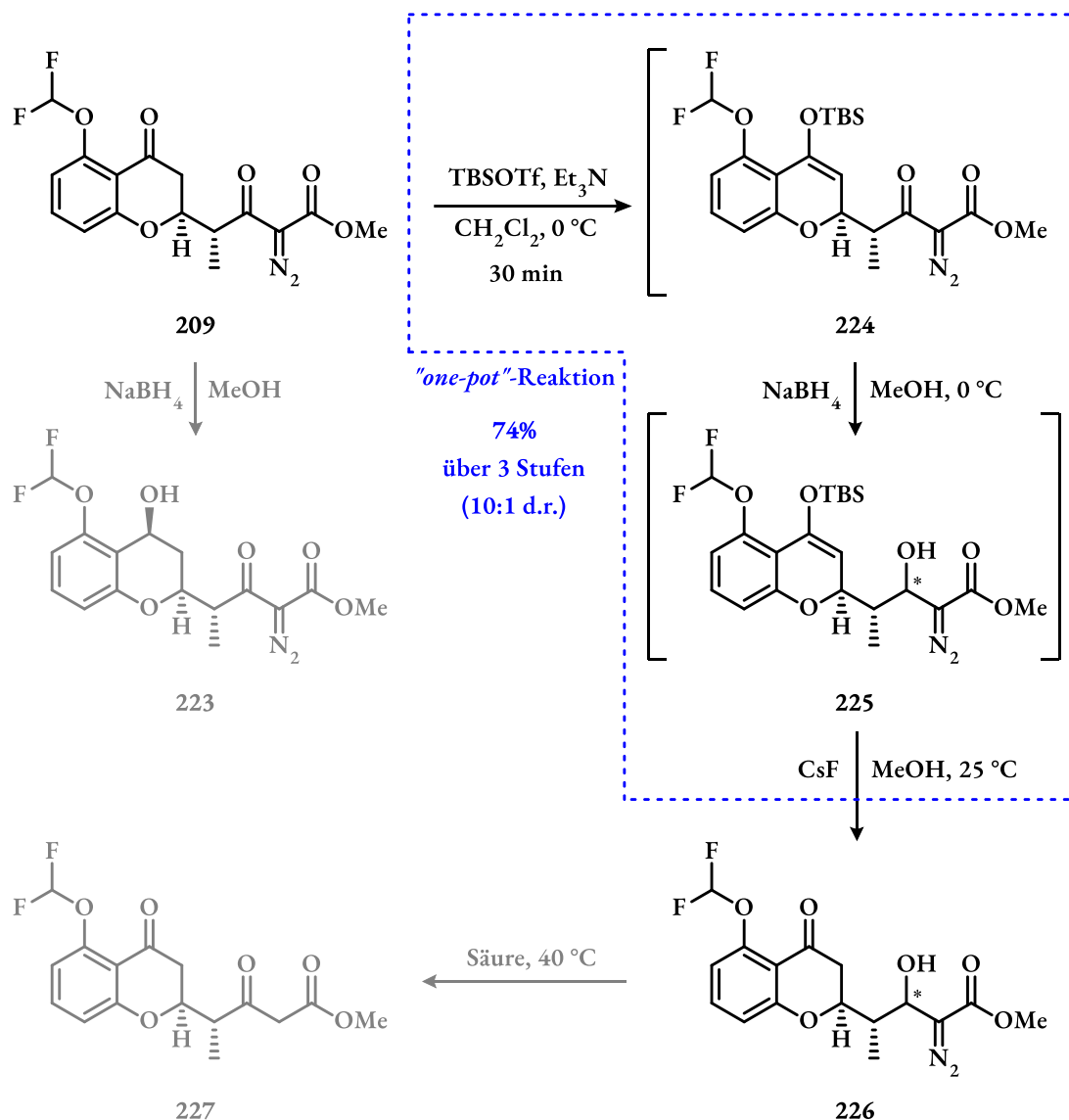
Schema 49. Cyclisierung des vicinalen Tricarbonyls **221** und Strukturaufklärung.

B.3.4 Endgame: α -Keto- β -hydroxyester

Um eine Epimerisierung der Methylgruppe in α -Position des Tricarbonyls zu umgehen, sollte die β -Keto-Funktion vor dem Ringschluss zum Alkohol reduziert werden. Somit sollte eine Enolisierung und der damit einhergehende Verlust der Stereoinformation vermieden werden. Da eine Reduktion auf Stufe der Tricarbonylfunktion nicht zielführend erschien, sollte der α -Diazo- β -ketoester zum α -Diazo- β -hydroxyester reduziert werden. Da sich die benzyliche Keto-Funktion jedoch als reaktiver erwies als der β -Ketoester (Schema 50, **209**→**223**), musste zunächst ein Schutzgruppenkonzept für die Reduktion des β -Ketoesters entwickelt werden.

Neben der höheren Reaktivität gegenüber Reduktionsmitteln, erwies sich die benzyliche Ketogruppe auch als besser enolisierbar im Vergleich zum α -Diazo- β -ketoester. Unter *soft-enolisation* Bedingungen konnte so das benzyliche Carbonyl selektiv in den entsprechenden TBS-Enolether

überführt werden (Schema 50, **209**→**223**). In Gegenwart des TBS-Enolethers gelang die Reduktion des β -Ketons in guten Ausbeuten und guter Diastereoselektivität (**224**→**225**, 10:1 d.r.). Der TBS-Enolether konnte anschließend mit einer gesättigten Cäsiumfluorid-Lösung in Methanol hydrolysiert werden (**225**→**226**).



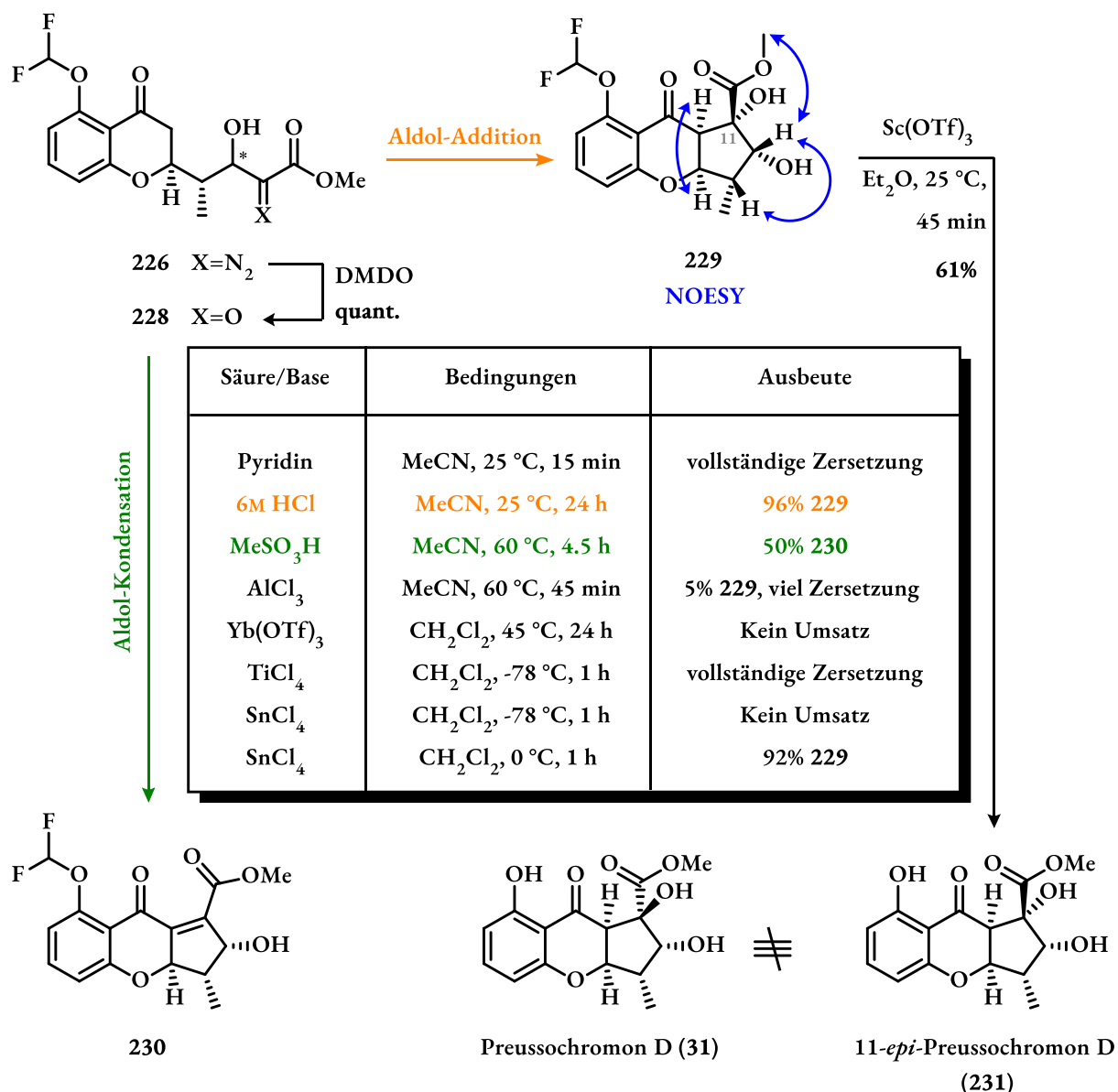
Schema 50. Synthese des α -Diazo- β -hydroxyester **226** durch eine one-pot Schützungs-Reduktion-Entschützungs-Sequenz.

Alle drei Reaktionen wurden testweise als *one-pot*-Reaktion durchgeführt wobei eine Ausbeute von 74% erreicht wurde (Schema 50, blauer Kasten). Eine anschließende Umkristallisation aus Methyl-*tert*-butylether (MTBE) lieferte ausschließlich das Hauptdiastereomer in exzellenter Diastereoselektivität (d.r.>20:1). Die Umkristallisation wurde hier einer säulenchromatographischen Aufreinigung vorgezogen, da sich der α -Diazo- β -hydroxyester **226** als äußerst empfindlich gegenüber Säure und Hitze erwies. Bei längerem Kontakt mit Kieselgel (beispielsweise beim

Herstellen eines *dry-loads*) kam es zur Eliminierung der Diazofunktion unter erneuter Ausbildung einer β -Keto-Funktion (**226**→**227**).

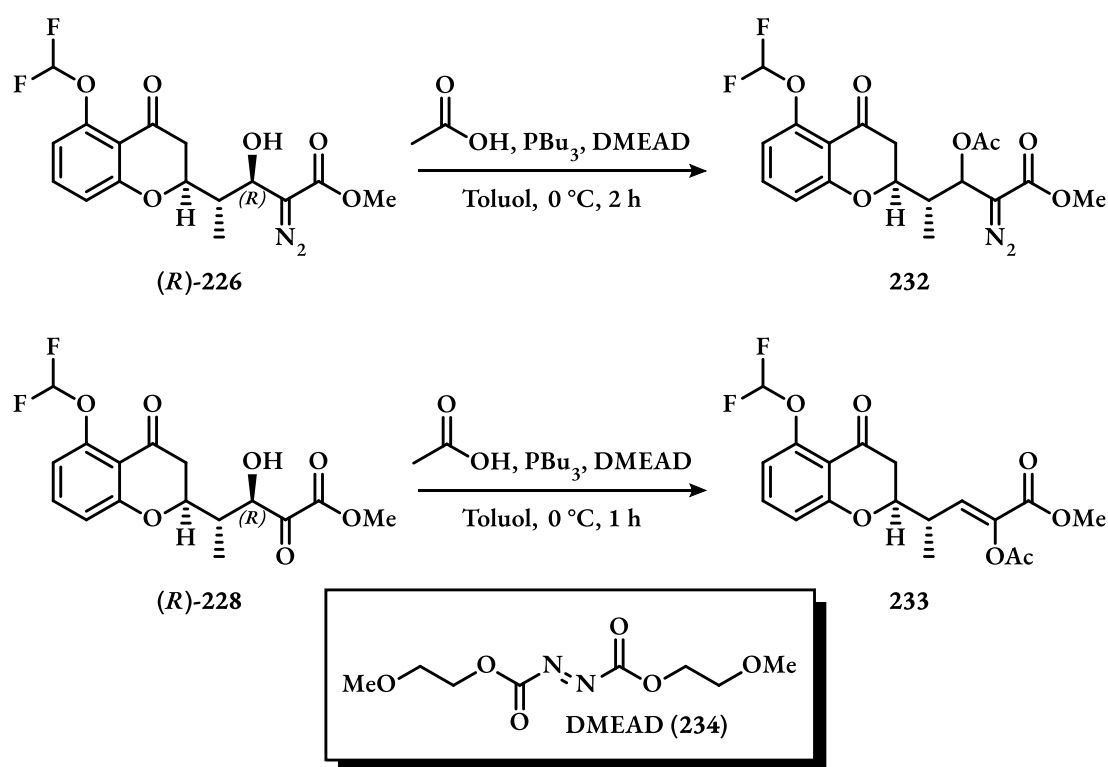
Da die Stereoinformation der Hydroxyfunktion in **226** zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt war, sollte die Synthese zunächst fortgeführt werden, um das nach der Cyclisierung erhaltene Tetrahydrocyclopenta[b]-chromanon (**229**, siehe Schema 51) mit den Daten von CHE *et al.*^[14] zu vergleichen.

Die Oxidation des α -Diazo- β -hydroxyesters **226** gelang analog zur Tricarbonylsynthese in exzellenter Ausbeute und stark verkürzter Reaktionszeit (15 min statt 18 h) mit DMDO (siehe Schema 51). Im Gegensatz zum Tricarbonyl erwies sich das geschützte β -Hydroxy-Derivat **228** nicht als sonderlich labil gegenüber LEWIS- oder BRØNSTED-Säuren, dafür aber selbst gegenüber milden basischen Bedingungen. Da die Entschützung des Phenols mit AlCl_3 hier nicht gelang, sollte zunächst versucht werden den Cyclopentanring mit geschütztem Phenol zu schließen. Dazu wurden verschiedene Säuren und Reaktionsbedingungen untersucht, wobei sich herausstellte, dass sowohl LEWIS- wie auch BRØNSTED-Säuren die Cyclisierung (siehe Schema 51, **228**→**229**) katalysieren können. Die besten Ergebnisse wurden mit halbkonzentrierter Salzsäure in Acetonitril erreicht. Unter den getesteten LEWIS-Säuren schnitt Zinn-(VI)-chlorid mit einer ähnlichen Ausbeute am besten ab. Stärkere BRØNSTED-Säuren wie Methansulfonsäure lieferten hingegen das Aldolkondensations-Produkt **230**. Sowohl LEWIS- wie auch BRØNSTED-Bedingungen lieferten dasselbe Cyclisierungsprodukt **229**, welches mithilfe von NOESY-Experimenten als difluormethyliertes 11-*epi*-Preussochromon D **231** identifiziert wurde. Eine Entschützung des Phenols mit Scandiumtriflat in Diethylether lieferte das entsprechende Epimer **231** dessen Vergleich mit den Preussochromon D (**31**)-NMR-Spektren der Isolierer^[14] den finalen Beweis für die inverse Stereochemie an C11 ergab.


 Schema 51. Cyclisierungs-Screening mit dem α -Keto- β -hydroxyester 228.

Offensichtlich ergab die Reduktion des β -Ketons (siehe Schema 50) die korrekte Stereokonfiguration der β -Hydroxyfunktion. Da die Cyclisierung des Tricarbonyls **221** (siehe Kapitel B.3.3, Schema 49) jedoch die korrekte Stereoinformation an C11 ergab, während das β -Hydroxy-Derivat **228** das C11-inverse Cyclisierungsprodukt **229** bildete, lag die Vermutung nahe, dass die β -Hydroxyfunktion aktiven Einfluss auf das bei der Cyclisierung gebildete Stereozentrum an C11 nimmt. Es wurde daher vermutet, dass eine Inversion der Hydroxyfunktion zu einer inversen Stereoinformation des C11-Stereozentrums nach der Cyclisierung führen könnte.

Um das entsprechende Epimer (*S*)-**226** des α -Diazo- β -hydroxyesters darzustellen, wurde zunächst eine MITSUNOBU-Reaktion an Alkohol (*R*)-**226** untersucht (siehe Schema 52). Dabei wurde jedoch ausschließlich racemisches Produkt **232** isoliert. Eine Trennung der beiden Stereoisomere auf säulenchromatographischem Wege oder durch Umkristallisation misslang, weshalb eine Inversion auf dieser Stufe verworfen wurde. Auf Stufe des Tricarbonyls wurde ebenfalls eine MITSUNOBU-Inversion versucht, die jedoch ausschließlich zur Bildung des Acetyl-enolethers **233** führte. In beiden MITSUNOBU-Reaktionen wurde das wasserlösliche Di-2-methoxyethylazodicarboxylat (**234**, DMEAD) eingesetzt, da die Produkte sich säulenchromatographisch nicht von Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD) trennen ließen.

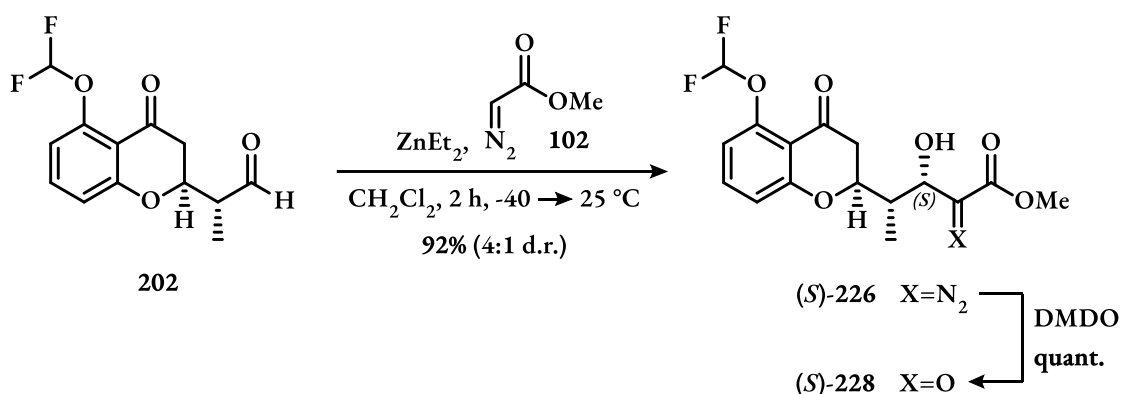


Schema 52. Versuche der MITSUNOBU-Inversion auf Stufe des α -Diazoesters **226** sowie des α -Ketoesters **228**.

Da eine erfolgreiche Inversion des durch Reduktion erhaltenen Alkohols **226** an diesem Punkt als unwahrscheinlich betrachtet wurde, sollte der entsprechende (*S*)-Alkohol nun direkt in der korrekten Stereochemie dargestellt werden. Anstatt Aldehyd **202** wie bisher einer ROSKAMP-Reaktion zu unterziehen, wurde nun geplant MDA (**102**) in einer REFORMATZKI-ähnlichen Reaktion zu addieren, woraus direkt der α -Diazo- β -hydroxyester **226** erhalten werden kann (siehe Schema 53). Dabei sollte das MDA (**102**) von der α -Methylgruppe des Aldehyds **202** analog zum

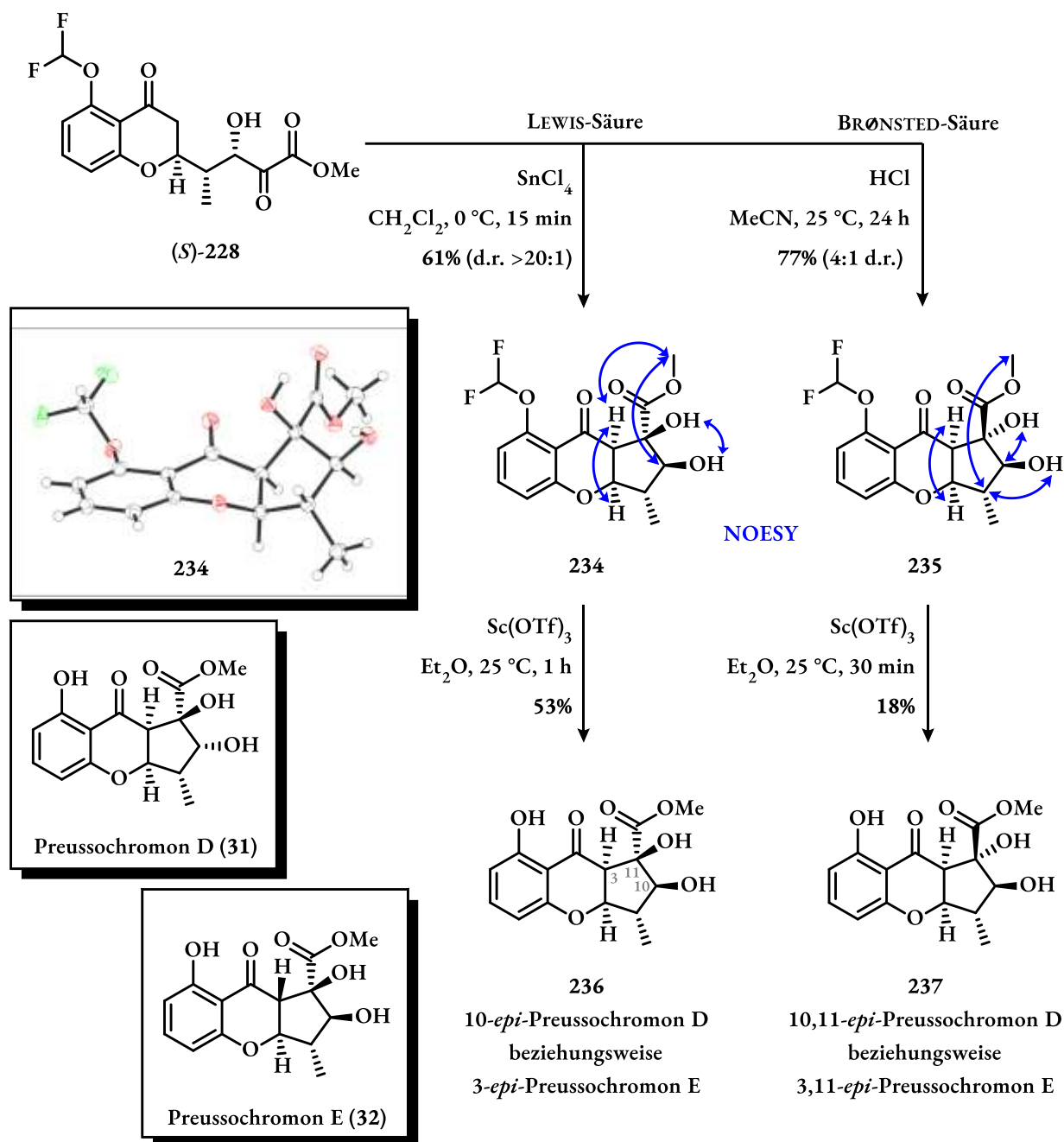
Natriumborhydrid bei der Reduktion des α -Diazo- β -ketoesters **209** (siehe Schema 50) in den vorderen Halbraum gelenkt werden, woraus die (*S*)-Konfiguration des Alkohols resultieren dürfte.

Tatsächlich ergab die Addition von MDA (**102**) mithilfe von stöchiometrischen Mengen Diethylzinks den β -Hydroxyester (*S*)-**226** in guter Ausbeute und 4:1 d.r. für das gewünschte Diastereomer (siehe Schema 53). Die Diastereomere konnten erneut durch Umkristallisation aus MTBE getrennt werden und die nachfolgende Oxidation mit DMDO (**226**→**228**) verlief analog zum vorher getesteten Diastereomer in exzellenten Ausbeuten.



Schema 53. Synthese des (*S*)- α -Keto- β -hydroxyesters **226** ausgehend von Aldehyd **202**.

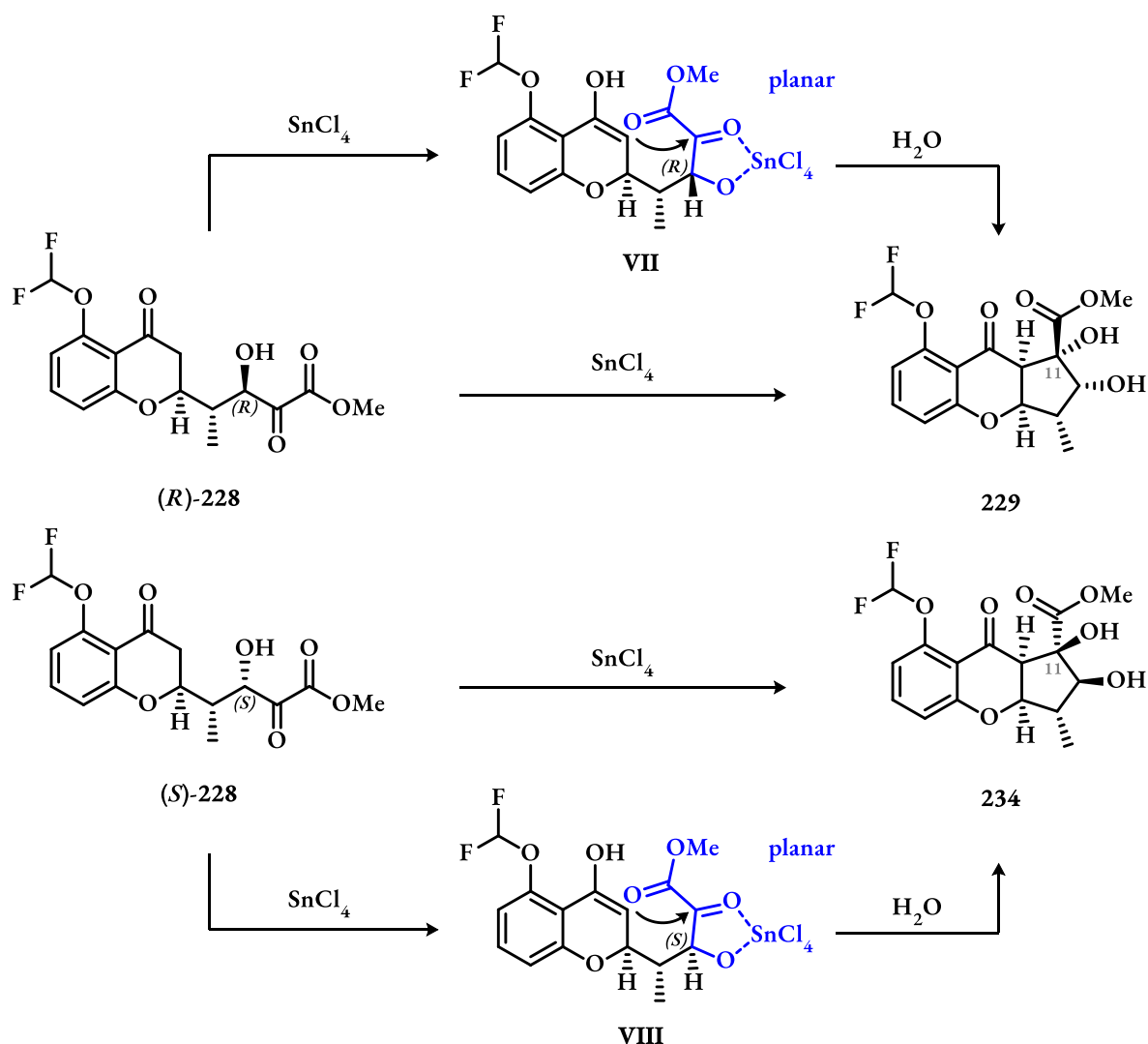
Wie sein Epimer, lies sich der (*S*)- α -Diazo- β -hydroxyester **228** mit LEWIS- und BRØNSTED-Säure cyclisieren. Im Gegensatz zum (*R*)-Epimer ((*R*)-**228**) wurden diesmal jedoch verschiedene Produkte isoliert. NOESY-Experimente zeigten, dass die Cyclisierung unter BRØNSTED-sauren Bedingungen (**228**→**235**) in 4:1 d.r. das geschützte 10,11-*epi*-Preussochromon D **235** als Hauptprodukt lieferten, während mit Zinn-(IV)-chlorid (SnCl_4 , **228**→**234**) die gewünschte Stereokonfiguration an C11 erhalten wurde. Dies konnte zudem mit einer Kristallstrukturanalyse des geschützten Tricyclus **234** bewiesen werden (siehe Schema 54). Eine Entschützung der Tricyclen **234** und **235** mit Scandiumtriflat ergab dann wie erwartet ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren die nicht im Einklang mit denen der Isolierer waren.



Schema 54. Cyclisierung des α -Ketoesters (S)-**228** via LEWIS- und BRØNSTED-Route und anschließende Strukturaufklärung der Tetrahydrocyclopenta[b]chromanone **234** und **235**.

Bei der Cyclisierung des (S)- sowie des (R)-Diastereomers von **228** unter BRØNSTED- und LEWIS-sauren Bedingungen fällt auf, dass mit SnCl_4 in beiden Fällen das *cis*-Diol erhalten wird. Dies bestätigt den vermuteten Einfluss der β -Hydroxyfunktion auf das C11-Stereozentrum und legt die Bildung eines chelatisierten, fünfgliedrigen Übergangszustandes nahe (siehe Schema 55, **VII** bzw. **VIII**). Die räumliche Orientierung der daraus resultierenden planaren Konstrukts (siehe Schema 55, blau), dürfte dabei vor allem von der Konfiguration des β -Alkohols abhängen und zu einer Ausrichtung des Esters in den vorderen- (**VII**) oder hinteren (**VIII**) Halbraum führen. Nach dem nukleophilen

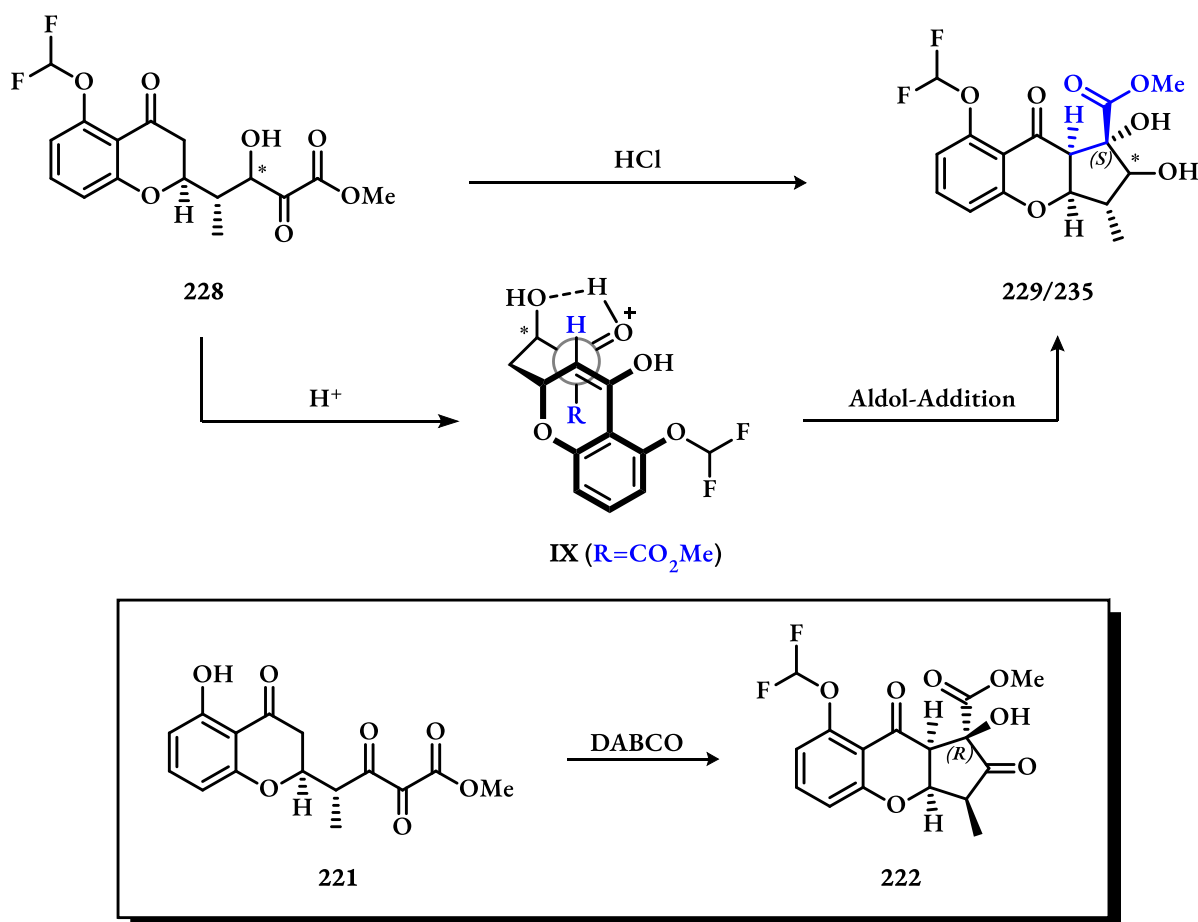
Angriff des Enols am β -Keton und anschließender Hydrolyse des Zinn-Adukts resultiert dann das entsprechende *cis*-Diol **229** beziehungsweise **234**.



Schema 55. Stereochemische Rationale für die Bildung der *cis*-Diole **229** und **234** unter LEWIS-sauren Bedingungen.

Im Falle der BRØNSTED-sauren Cyclisierung mit HCl bildeten sich sowohl mit (*S*)- wie auch mit (*R*)-**228** die C11-(*S*)-Produkte **229** beziehungsweise **235** (siehe Schema 56). Im Gegensatz zur LEWIS-Säure-katalysierten Cyclisierung spielt das β -Stereozentrum hier also keine signifikante Rolle. Da es im Gegensatz zur Cyclisierung des vicinalen Tricarbonyls **221** (siehe Schema 56, Kasten) nicht zum C11-(*R*)- sondern C11-(*S*)- Produkt kam, liegt es auf der Hand, dass die β -Hydroxyfunktion dennoch aktiv an der Koordination der Seitenkette im Übergangszustand der Reaktion teilnimmt. Angelehnt an die Ergebnisse von DOYLE *et al.*^[53] könnte es nach der BRØNSTED-sauren Aktivierung des α -Ketoesters **228** zur Ausbildung des fünfgliedrigen Übergangszustandes **IX** kommen. Die

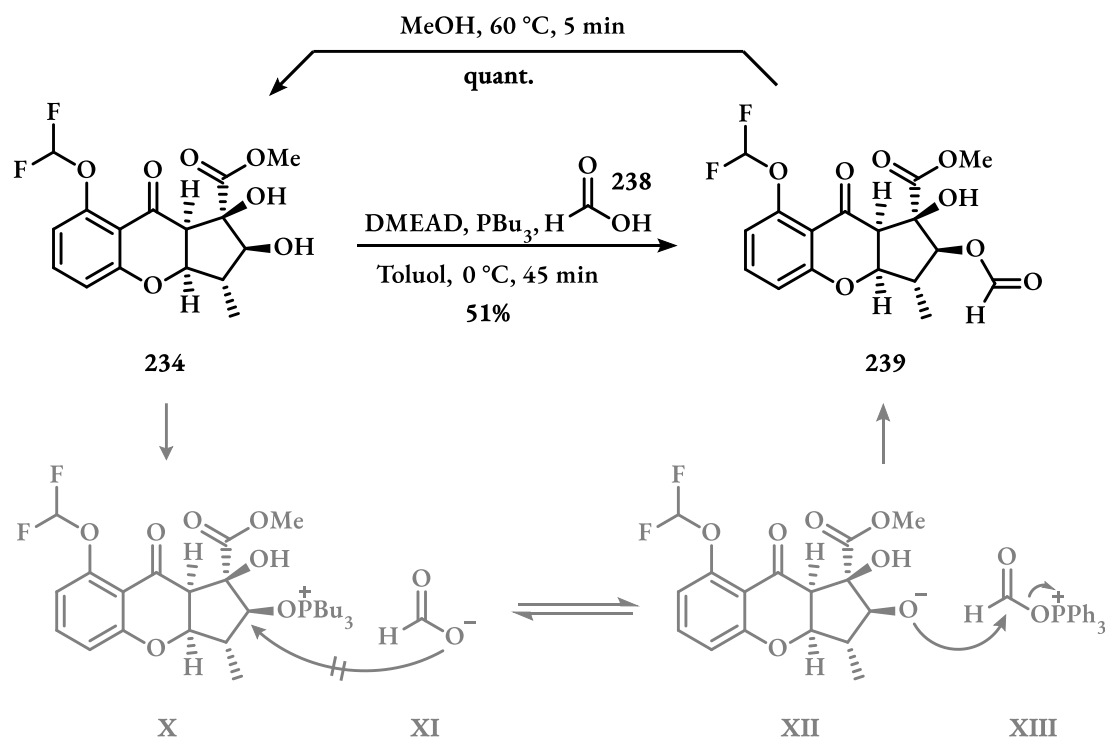
antiperiplanare Anordnung von enolischem α -Proton und Esterrest (in **IX** blau eingefärbt) sollten dann zur (*S*)-Konfiguration des C11-Stereozentrums führen.



Schema 56. Stereochemische Rationale für die BRØNSTED-saure Cyclisierung des α -Keto- β -hydroxyesters **228** und Cyclisierung des vicinalen Tricarbons **221** zum stereochemischen Vergleich.

Nach der Cyclisierung von (*S*)-**228** mit SnCl_4 zum Tetrahydrocyclopenta[b]chromanon **234** waren nun alle Stereozentren mit Ausnahme des sekundären Alkohols korrekt konfiguriert. Um auch diesen in die korrekte Konfiguration zu überführen, sollte der Alkohol erneut via MITSUNOBU-Reaktion invertiert werden (siehe Schema 57). Mit Triphenylphosphin und Ameisensäure wurde der Alkohol in den Ester **239** überführt, der dann schon durch Methanol in der Hitze hydrolysiert werden konnte. Dabei wurde jedoch nicht der invertierte Alkohol, sondern wieder das Ausgangsmaterial der MITSUNOBU-Reaktion erhalten. Im Gegensatz zur MITSUNOBU-Reaktion an α -Diazo- β -hydroxyester **226** wurde bei der Reaktion am Fünfring keinerlei Stereoerosion beobachtet und das Startmaterial wurde erneut diastereomerenrein isoliert. MITSUNOBU-Reaktionen die unter Retention verlaufen sind literaturbekannt^[110,111] und lassen sich meist darauf zurückführen, dass der klassische MITSUNOBU-Reaktionsverlauf durch sterische Hinderung inhibiert wird. Das im

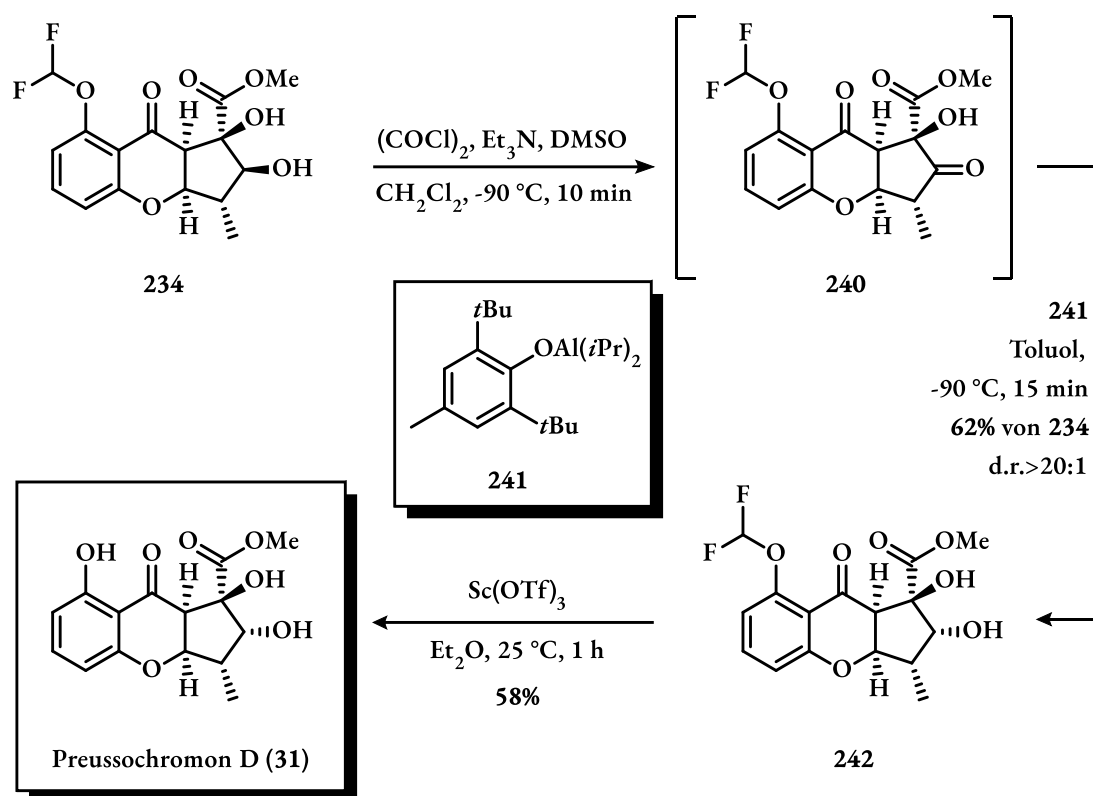
Reaktionsverlauf gebildete Alkoxyphosphonium-Ion **X** steht demnach im Gleichgewicht mit dem Acylphosphonium-Ion **XIII** (siehe Schema 57). Kann das Alkoxyphosphonium-Ion **X** aus sterischen Gründen nicht vom Carboxylat **XI** substituiert werden, so kann es zu einer Acylierung des Alkoholats **XII** durch das Acylphosphonium-Ion **XIII** kommen. In diesem Fall wird also keine Inversion beobachtet da es nicht zu einer Substitution, sondern lediglich zu einer Acylierung des Alkohols kommt.



Schema 57. MITSUNOBU-Reaktion an Tricyclus **234** unter Retention.

Da eine Inversion via MITSUNOBU-Reaktion also nicht zum Erfolg führte, sollte das Stereozentrum nun durch eine Oxidation und anschließende substratkontrollierte Reduktion eingestellt werden (siehe Schema 58). Dazu wurden zunächst verschiedene Oxidationsmethoden untersucht. Während die üblichen Oxidationsmittel (DMP, IBX, TEMPO) zur Zersetzung des Startmaterials führten, konnte unter SWERN-Bedingungen das entsprechende Keton **240** isoliert werden. Dieses erwies sich jedoch als äußerst labil gegenüber basischen Bedingungen, weshalb die SWERN-Oxidation bei -78°C mit Essigsäure angesäuert werden musste. Keton **240** konnte zudem nicht säulenchromatographisch aufgearbeitet werden, da es sich dabei ebenfalls vollständig zersetzte. Das Rohprodukt wurde daher direkt in der nachfolgenden Reduktion (**240**→**242**) weiter umgesetzt. Ein erstes Screening gängiger Reduktionsmittel (NaBH_4 , $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, DIBAH, L-Selectrid) zeigte in allen Fällen vollständige

Zersetzung des Startmaterials. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zeigte es sich jedoch für eine kurze Zeit stabil gegenüber DIBAH. Daraus wurde gefolgert, dass eine erfolgreiche Reduktion vermutlich bei niedrigen Temperaturen stattfinden muss. Die YAMAMOTO-Reduktion^[112] mit **241** als Reduktionsmittel führte schließlich zur erfolgreichen Reduktion des Ketons in moderaten Ausbeuten und mit ausgezeichneter Diastereoselektivität ($>20:1$). Da sowohl SWERN-Oxidation wie auch YAMAMOTO-Reduktion weiterhin von Zersetzung begleitet wurden, konnte der invertierte Alkohol **242** jedoch nur in schwankenden Ausbeuten isoliert werden.



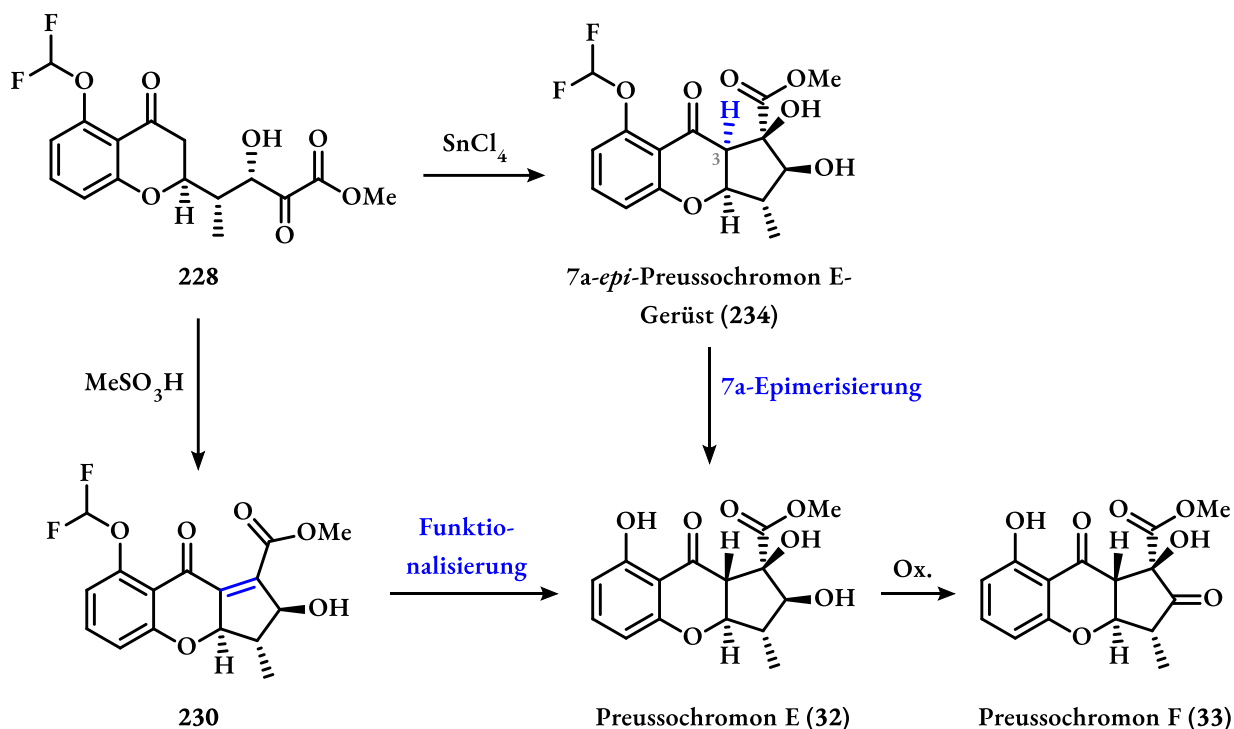
Schema 58. Epimerisierung des sekundären Alkohols via Oxidation-reduktion-Sequenz und anschließende Entschützung.

Abschließend wurde der Difluormethylether mit Scandiumtriflat abgespalten (**242**→**31**) und das freie Phenol wurde NMR-spektroskopisch untersucht. Die dabei erhaltenen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren entsprachen exakt denen der Isolierer.^[14] Es wurde lediglich die Zuordnung der Alkohole korrigiert, da CHE *et al.* das Duplett des sekundären Alkohols fälschlicherweise dem tertiären Alkohol zugewiesen hatten. Um auch die absolute Konfiguration des dargestellten Preussochromon D (**31**) zu verifizieren, wurde abschließend noch der Drehwert des Produkts bestimmt. Dieser entsprach mit -28.1 fast genau dem Drehwert der Isolierer (-28.2)^[14], was die absolute Konfiguration des Totalsyntheseprodukts im Zusammenspiel mit der MOSHER-Ester Analyse aus B.3.2 endgültig bewies.

C Preussochromon E und F

C.1 Zielsetzung

Neben der Totalsynthese von Preussochromon D (**31**) sollte im Rahmen dieser Arbeit auch ein Zugang zu den *trans*-anellierten Preussochromonen E (**32**) und F (**33**) entwickelt werden. Da die Syntheseroute zu Preussochromon D (**31**) bereits über das geschützte 3-*epi*-Preussochromon E **234** verlief, sollte zunächst versucht werden das α -Stereozentrum des benzylichen Ketons von **234** zu invertieren und somit Preussochromon E (**32**) und F (**33**) auf derselben Syntheseroute darzustellen (siehe Schema 59, obere Route). Zudem sollte untersucht werden, ob es möglich ist, das aus der intramolekularen Aldol-Kondensation erhaltene Enon **230** zu funktionalisieren und somit eine *trans*-Anellierung zu erreichen (siehe Schema 59, untere Route).

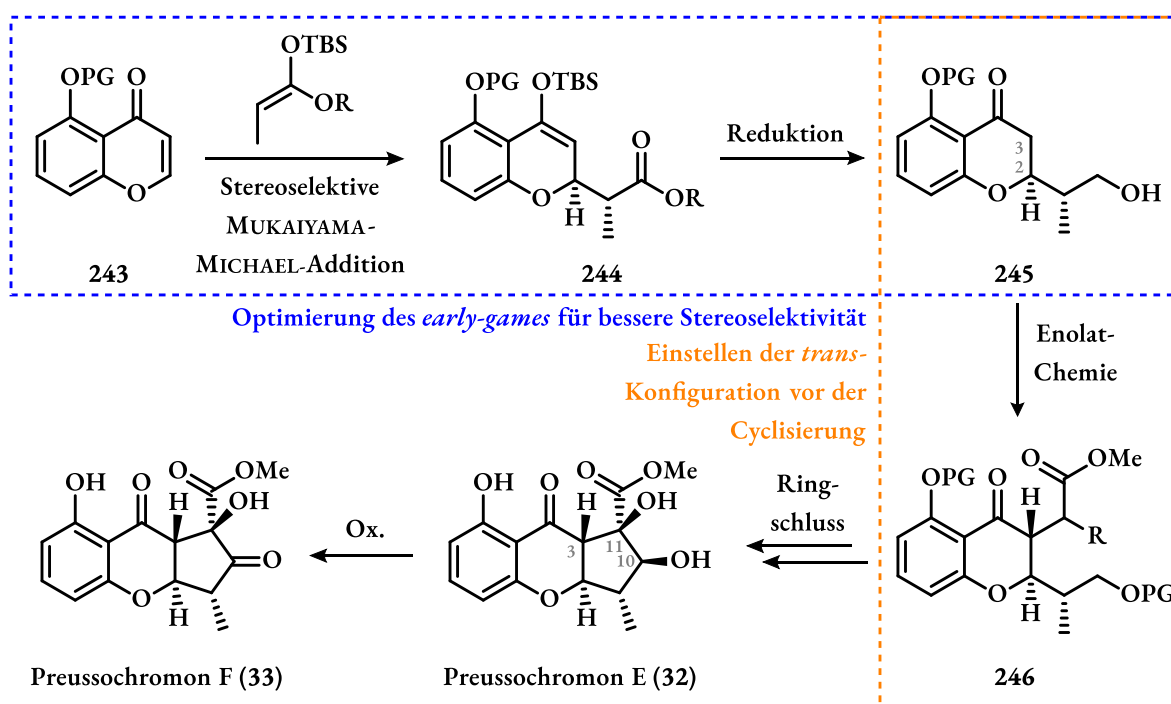


Schema 59. Late-stage Variation der Preussochromon D-Synthese zur Darstellung der *trans*-Preussochromone E (**32**) und F (**33**).

Sofern die *late-stage*-Modifikationen der Preussochromon D-Synthese (siehe Schema 59) nicht zum Erfolg führen sollte, sollte eine neue Synthesestrategie entwickelt werden um die *trans*-Anellierung vor dem Ringschluss des 5-gliedrigen Ringes einzustellen. Dafür sollte, substratkontrolliert durch das Stereozentrum an C2, eine *trans*-ständige Seitenkette in 3-Position eingeführt werden (siehe Schema 60, oranger Kasten). Der Fünfring sollte dann im Verlauf der Synthese zwischen C10 und

C11 zum Cyclopenten geschlossen und anschließend dihydroxiliert werden um das Preussochromon E-Gerüst zu erhalten.

Idealerweise sollte zudem das *early-game* der Synthese optimiert werden, da es nur moderate Enantioselektivitäten und schlechte Diastereoselektivitäten lieferte und die Aufreinigung durch Umkristallisation zu Ausbeuteverlusten führte. Dafür sollte die von MANCHENO *et al.* entwickelte asymmetrische Addition von Silylketenacetalen an Chromenone^[49] auf das in dieser Arbeit vorgestellte System angewendet werden (siehe Schema 60, blauer Kasten). Da MANCHENO exzellente ee's von bis zu 94% erreichte^[49], wurde gehofft, somit die Enantioselektivität der Reaktion zu verbessern und eine Umkristallisation und damit verbundene Ausbeuteverluste zu umgehen. Zudem sollte die Diastereoselektivität der Reaktion untersucht werden, da MANCHENO ausschließlich Silylketenacetale verwendete, die kein α -Stereozentrum zum Ester generierten.^[49]

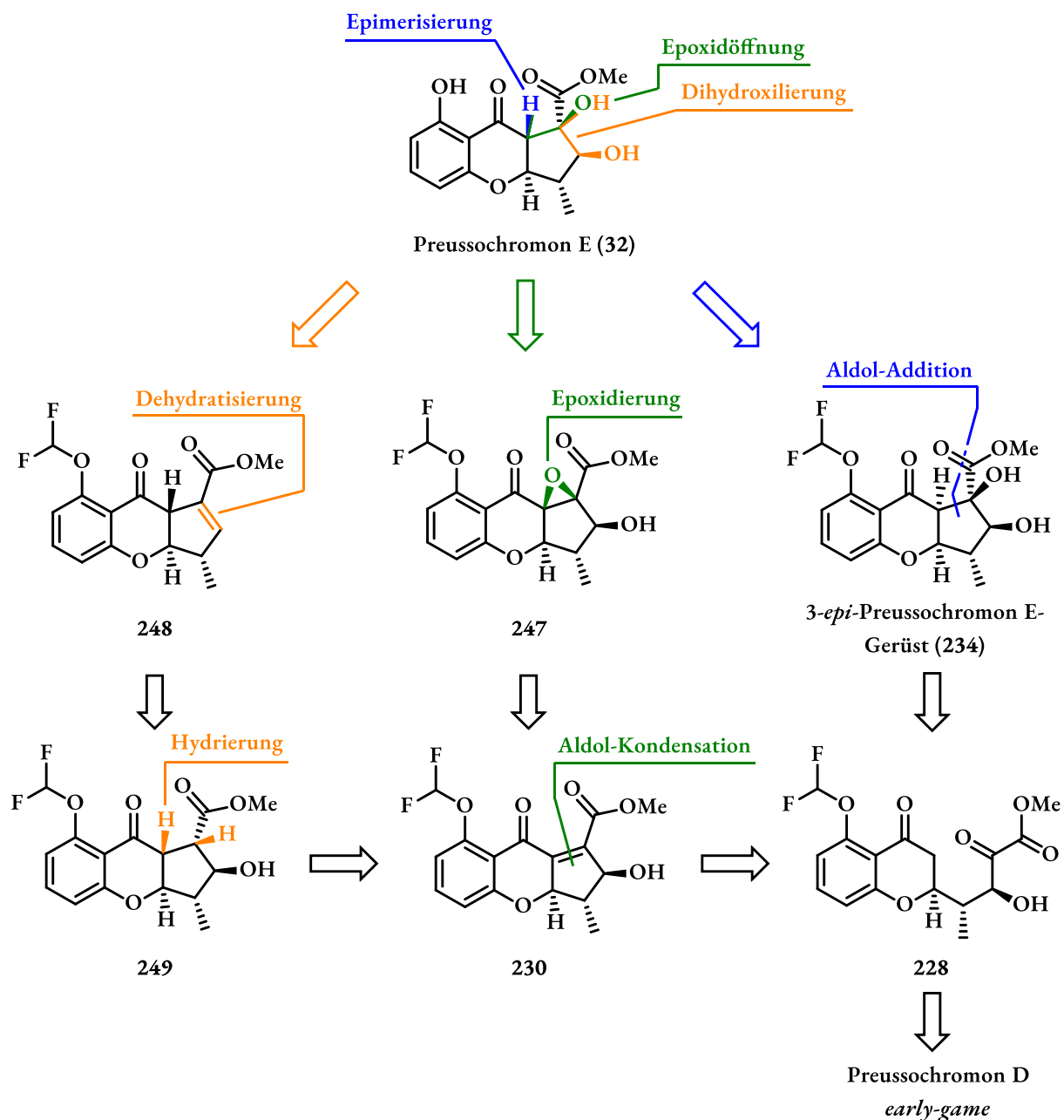


Schema 60. Entwicklung einer neuen Syntheseroute mit verbessertem *early-game* und früherem Einstellen der C2-C3-*trans*-Konfiguration.

C.2 Retrosynthetische Analyse

Wie in Kapitel C.1 erwähnt, sollte zunächst untersucht werden, ob sich Preussochromon E (32) und F (33) durch Epimerisierung der Zwischenstufe 234 (siehe Schema 61, blau) beziehungsweise durch Funktionalisierung des Enons 230 darstellen lassen. Dafür sollte die α -Hydroxyfunktion des Esters

durch eine SHARPLESS-Epoxidierung des Enons^[113] mit regioselektiver Epoxidöffnung nach SAYAMA^[114] etabliert werden (siehe Schema 61, grün). Alternativ könnte die Doppelbindung mit CRABTREES Katalysator hydriert werden um, gelenkt durch den sekundären Alkohol, die C2-C3-*trans*-Selektivität zu erreichen (siehe Schema 61, gelb). Eliminierung des Alkohols sowie nachfolgende Dihydroxylierung sollte dann Preussochromon E (32) ergeben, welches durch Oxidation des sekundären Alkohols in Preussochromon F (33) überführt werden kann.



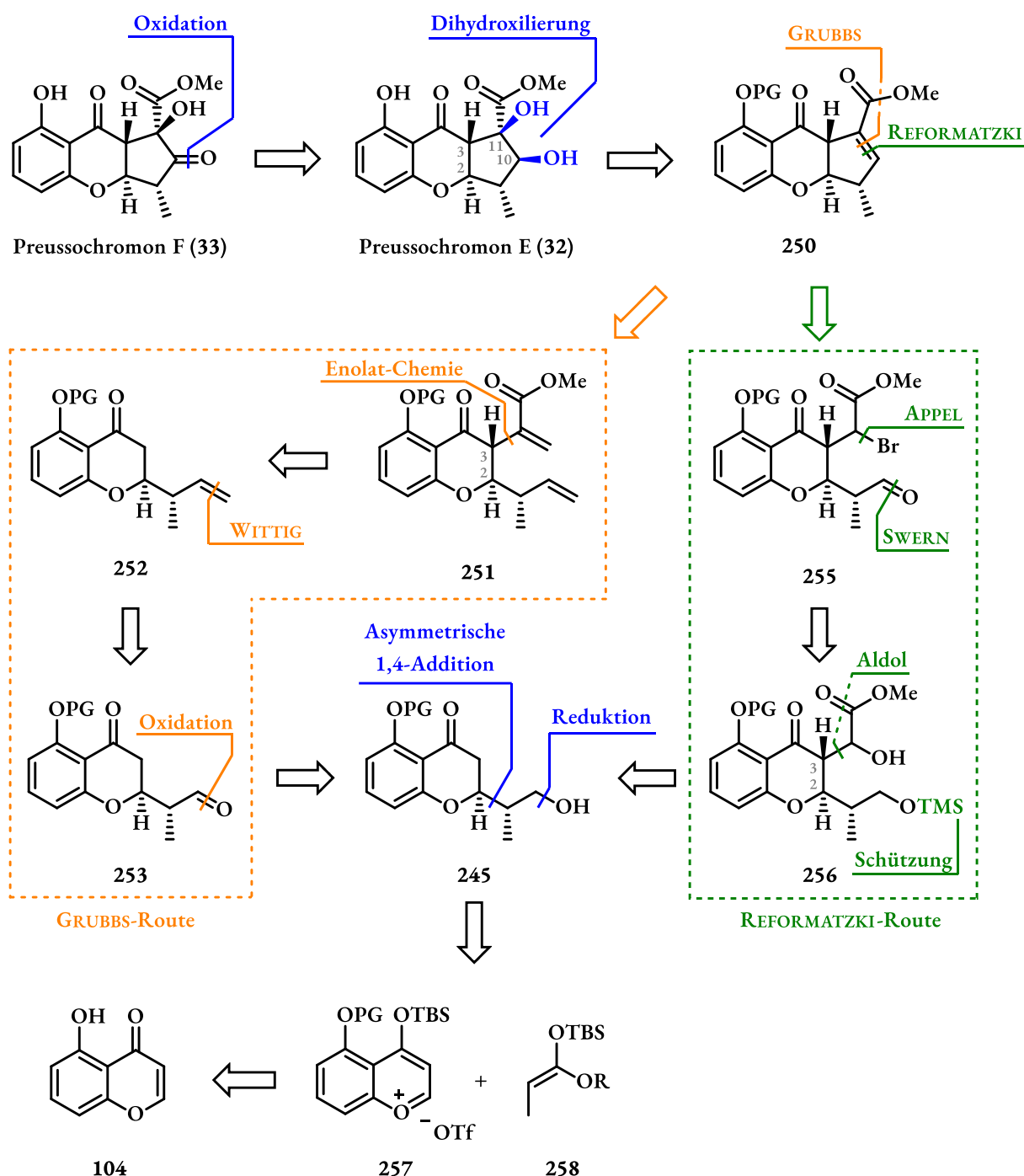
Schema 61. Epimerisierungs-, Epoxidierungs- und Hydrierungs-Route ausgehend von Intermediaten der Preussochromon D-Totalsynthese.

Sofern Epimerisierung und *late-stage*-Funktionalisierung fehlschlagen, sollte eine neue Syntheseroute für die *trans*-Preussochromone (**32** & **33**) entwickelt werden. Um die *trans*-Konfiguration in 2,3-Position des Chromanons zu generieren, sollte der Ringschluss zum Cyclopentan zwischen C10 und C11 erfolgen, anstatt wie bisher zwischen C3 und C11 (siehe Schema 62). Die *cis*-Diol Funktion in **32** sollte durch eine substratkontrollierte Bishydroxlierung eingeführt werden, bei der die Methylgruppe als passives Volumen dient (**250**→**32**). Die Darstellung des dafür benötigten α,β -ungesättigten Esters **250** sollte auf zwei verschiedenen Routen untersucht werden, der REFORMATZKI- (siehe Schema 62, grüner Kasten) und der GRUBBS-Route (siehe Schema 62, oranger Kasten).

Die REFORMATZKI-Route basiert auf einer intramolekularen REFORMATZKI-Reaktion zwischen einem α -Haloester und dem bereits aus der Preussochromon D Synthese bekannten Aldehyd mit anschließender Eliminierung des entstandenen sekundären Alkohols (**255**→**250**).

Den Schlüsselschritt der GRUBBS-Route stellt die namensgebende GRUBBS-Metathese zwischen einem Acrylsäureester in 3-Position und einem terminalen Alken dar (**251**→**250**), der sich wiederum aus dem bekannten Aldehyd **253** darstellen lassen sollte. Sowohl der Acrylsäureester (**251**) als auch der α -Haloester (**255**) sollten über Enolat-Chemie eingeführt werden (**252**→**251**, **254**→**256**). Die sterische Abschirmung des vorderen Halbraums durch die Seitenkette in 2-Position sollte dabei für einen Angriff des Ester-Elektrophils aus dem hinteren Halbraum sorgen.

Um die bereits auf der Preussochromon D-Route etablierte Synthese des primären Alkohols **254** zu verbessern, sollte die enantioselektive Addition von Silylenketenacetale **258** an Benzopyryliumsalz **257** nach MANCHENOs Protokoll^[49] untersucht werden (siehe Kapitel A.4). Da im Zuge der Addition ein Silylenolether am benzyllischen Keton gebildet wird, sollte dieser als Schutzgruppe genutzt werden um den addierten Ester anschließend regioselektiv zum primären Alkohol reduzieren zu können. Eine anschließende Entschützung des Silylenolethers sollte den primären Alkohol, inklusive Schützung des freien Phenols, in 4 Stufen ausgehend von Chromenon **104** geben.



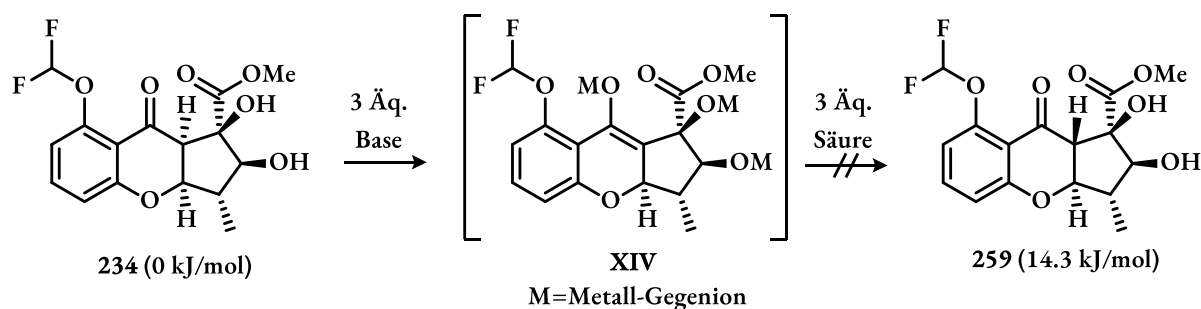
Schema 62. Retrosynthese von Preussochromon E (32) und F (33) mit Konfiguration der *trans*-Stereochemie vor der Cyclisierung.

C.3 Synthesedurchführung

C.3.1 Epimerisierung von 234

Um den Zugang zum *trans*-Tetrahydrocyclopenta[b]chromanone-Gerüst via Epimerisierung zu untersuchen (siehe Schema 63, 234→259), sollte das *cis*-Diol 234 zunächst deprotoniert und dann

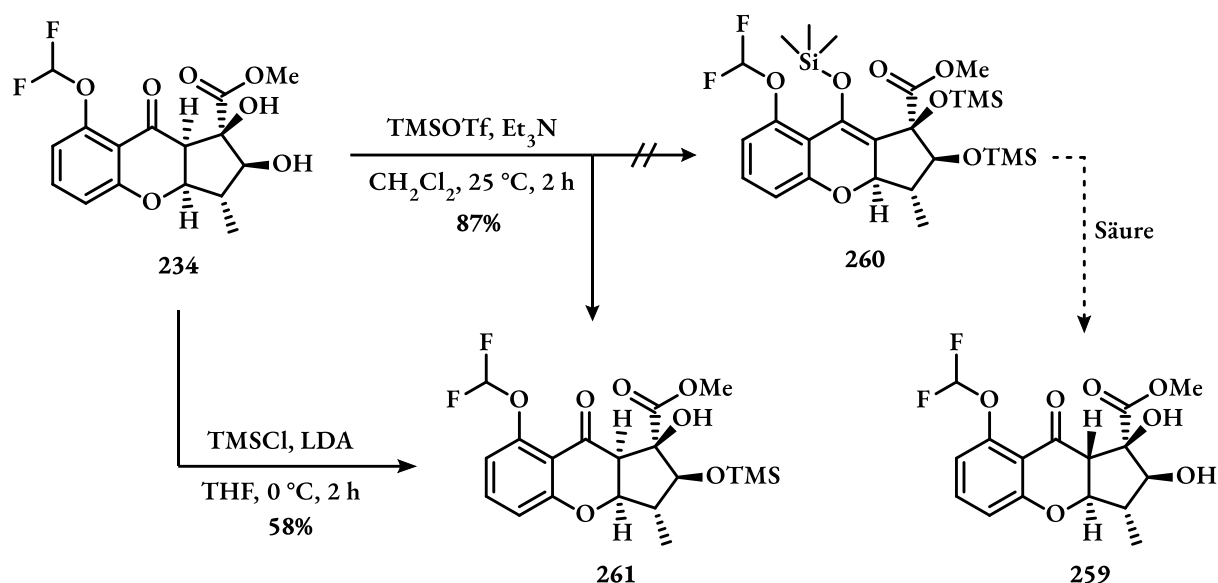
substratkontrolliert reprotoniert werden. Da Berechnungen von Theodor PEEZ zeigten, dass die *cis*-Konfiguration (**234**) um 14.3 kJ/mol stabiler als die *trans*-Konfiguration (**259**) ist, wurde ausgeschlossen eine Epimerisierung auf thermodynamischem Wege zu erreichen (etwa durch Säure oder schwache Basen). Stattdessen sollten starke Basen verwendet werden, um eine vollständige Deprotonierung zu erreichen (**234**→**XIV**). Die freien Alkohole erwiesen sich hierbei als konzeptionelles Problem. Eine Schützung der Diol-Einheit, etwa als Acetal, führt zu einer Steigerung der sterischen Abschirmung im vorderen Halbraum, was eine Protonierung aus dieser Richtung hemmen sollte. Daher wurde entschieden, auf eine Schützung zu verzichten und stattdessen einen starken Überschuss Base zu verwenden, um beide Alkohole und die α -Position zu deprotonieren. Keine der getesteten Basen führte allerdings zum Epimerisierungsprodukt **259** (siehe Schema 63). Bei höheren Temperaturen wurde ausschließlich Zersetzung beobachtet, während nach der Reprotonierung mit verschiedenen Säuren bei -78 °C nur das *cis*-anellierte Produkt **234** reisoliert werden konnte. Da die Bildung eines Trianions (**XIV**) auf einem so engen Raum von Beginn an kritisch betrachtet wurde, ist davon auszugehen, dass die Retention des α -Stereozentrums darauf zurückzuführen ist, dass das α -Proton als dritt-acidestes Proton im Molekül unter den Reaktionsbedingungen nicht abstrahiert werden konnte.



Base	Säure	Reaktionsbedingungen	Ausgang
LDA	HOAc	THF, -78 °C, 1 h	234 reisoliert
LDA	-	THF, 0 °C, 1 h	vollständige Zersetzung
LDA	-	THF, 25 °C, 5 min	vollständige Zersetzung
LDA	HOAc	THF, -78 °C, 4 h	234 reisoliert
LDA	HOAc	Et ₂ O, -78 °C, 1 h	234 reisoliert
<i>n</i> -BuLi	HOAc	THF, -78 °C, 1 h	234 reisoliert
NaH	HOAc	THF, -78 °C, 1 h	234 reisoliert
NaOMe	HOAc	THF, -78 °C, 1 h	234 reisoliert
LDA	CSA	THF, -78 °C, 1 h	234 reisoliert
LDA	Salicylsäure	THF, -78 °C, 1 h	234 reisoliert

Schema 63. Epimerisierungs-Screening und berechnete Energien nach PEEZ.

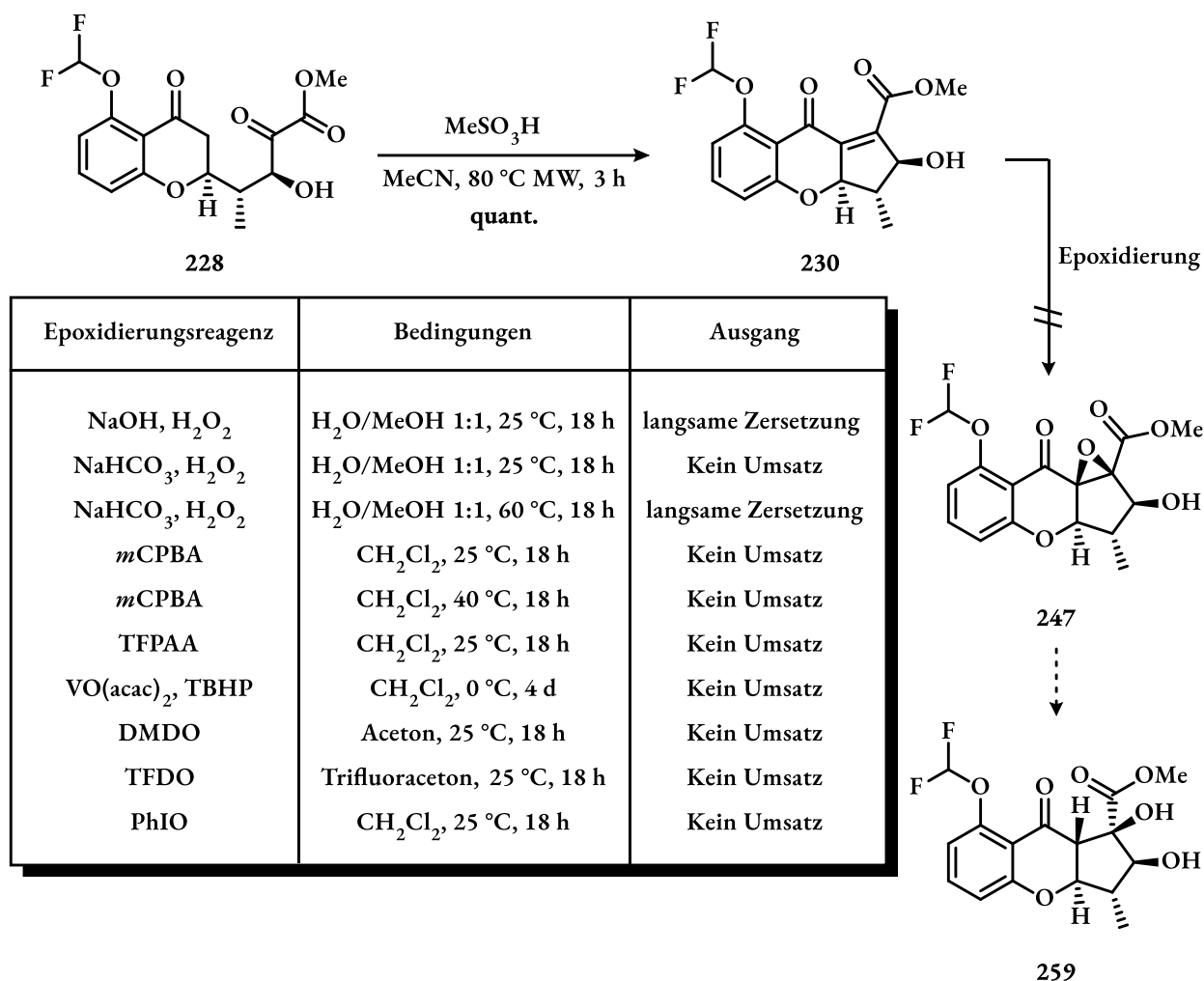
Um die Bildung eines Trianions zu umgehen, sollte stattdessen die Epimerisierung durch Bildung eines Silylenolethers und anschließende substratkontrollierte Hydrolyse erfolgen. Dafür sollte das benzyliche Keton zunächst mittels *soft-enolization* Bedingungen in den entsprechenden Silylenolether **260** überführt werden (siehe Schema 64). Trotz 4 Äquivalenten Base und Silyltriflat gelang es jedoch ausschließlich den sekundären Alkohol zu silylieren, die Bildung des Enolethers wurde hingegen nicht beobachtet. Auch harschere Enolisierungsbedingungen führten nur zur selektiven Schützung des sekundären Alkohols (**234**→**261**), weshalb auch dieser Ansatz, und somit die ganze Epimerisierungsstrategie, aufgegeben wurde.



Schema 64. Epimerisierungsversuche über die Bildung des Silylenolethers **260**.

C.3.2 Aldolkondensations-Route

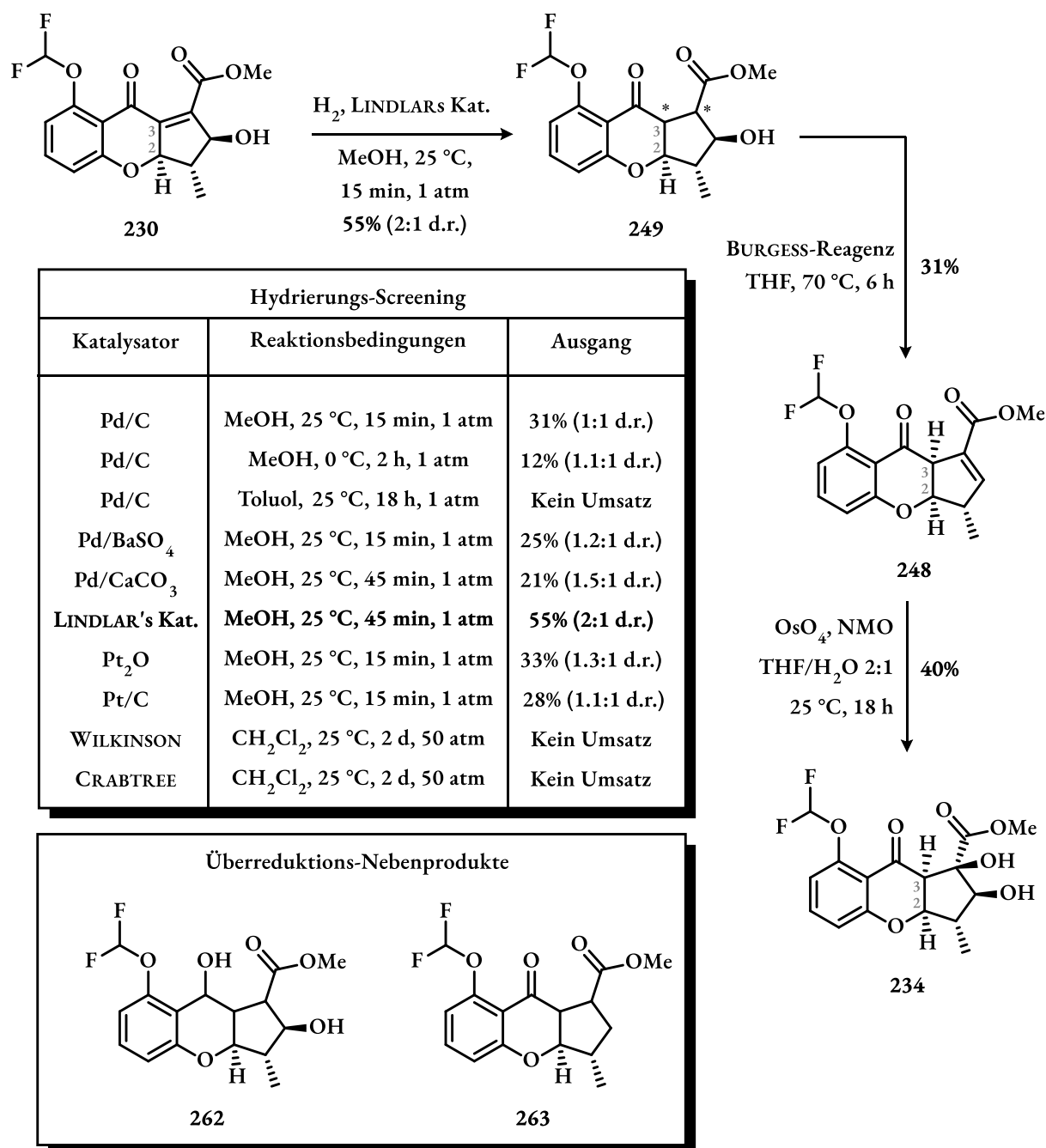
Die Aldolkondensation zum Allylalkohol **230** konnte bereits im Rahmen der Preussochromon D Synthese näher untersucht werden (siehe Kapitel B.3.4, Schema 51) und erlaubte den Zugang zum entsprechenden Cyclopentenon **230** in exzellenten Ausbeuten (siehe Schema 65). Da die dabei erhaltene Ethenbrücke auf beiden Seiten in Konjugation mit Carbonyl-Gruppen steht und zudem mit dem elektronenarmen Aromaten konjugiert ist, wurde die Reaktivität gegenüber Elektrophilen von Beginn an als gering eingeschätzt. Da es jedoch mehrere Literaturbeispiele für erfolgreiche SHARPLESS-Epoxidierungen an ähnlichen elektronenarmen Alkenen gibt^[113,115-117], wurden dennoch verschiedene Epoxidierungsbedingungen untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Doppelbindung sowohl gegenüber elektrophilen wie auch nukleophilen Epoxidierungen völlig inert ist. Selbst unter erhöhten Temperaturen und sehr langen Reaktionszeiten konnte mit keinem der eingesetzten Epoxidierungsreagenzien Umsatz erzielt werden (siehe Schema 65).



Schema 65. Synthese des Aldolkondensationsproduktes **230** unter optimierten Bedingungen und anschließendes erfolgloses Epoxidierungs-Screening.

In Anbetracht der geringen Reaktivität gegenüber Epoxidierungen war es umso erstaunlicher, dass eine Hydrierung der Doppelbindung mit Palladium auf Kohle in Methanol bei Normaldruck bereits nach 15 min vollständigen Umsatz zeigte (siehe Schema 66, **230**→**249**). Die Hydrierung führte jedoch in Teilen auch zur Reduktion des benzylichen Ketons (**262**) sowie der Abstraktion des sekundären Alkohols (**263**), was zu komplexen Produktgemischen führte. Ein Wechsel zu weniger reaktiven, heterogenen Katalysatoren wie dem LINDLAR-Katalysator konnte die Überreduktionen zwar eindämmen, die Ausbeute fiel mit 55% jedoch auch hier nur moderat aus. Zudem wurden nur schlechte Diastereoselektivitäten (2:1 d.r.) erreicht. Um die Diastereoselektivität zu verbessern, sollte die Hydrierung mithilfe des CRABTREE-Katalysators durchgeführt und der Allylalkohol als aktives Volumen genutzt werden. Dabei wurde jedoch keinerlei Umsatz beobachtet und Edukt **230** wurde vollständig reisoliert. Auch bei erhöhten Drücken von bis zu 50 bar konnte kein Umsatz erreicht

werden. Andere homogene Katalysatoren wie der WILKINSON-Katalysator erwiesen sich ebenfalls als unreaktiv unter den Reaktionsbedingungen.



Schema 66. Hydrierung der Doppelbindung und Folgechemie zum bereits bekannten Intermediat **234**.

Um die weitere Syntheseroute zu untersuchen, wurde daher zunächst mit dem Produkt der LINDLAR-Hydrierung weitergearbeitet (siehe Schema 66, **249**→**248**→**234**). Die Dehydratisierung mithilfe des BURGESS-Reagenzes ergab den α,β -ungesättigten Ester **248**. Überraschenderweise wurde **248** als ein einziges Diastereomer isoliert, was die C3-Epimerisierung des Diastereomerengemischs hin zum C2-C3-*cis*-Isomer unter den harschen Reaktionsbedingungen der

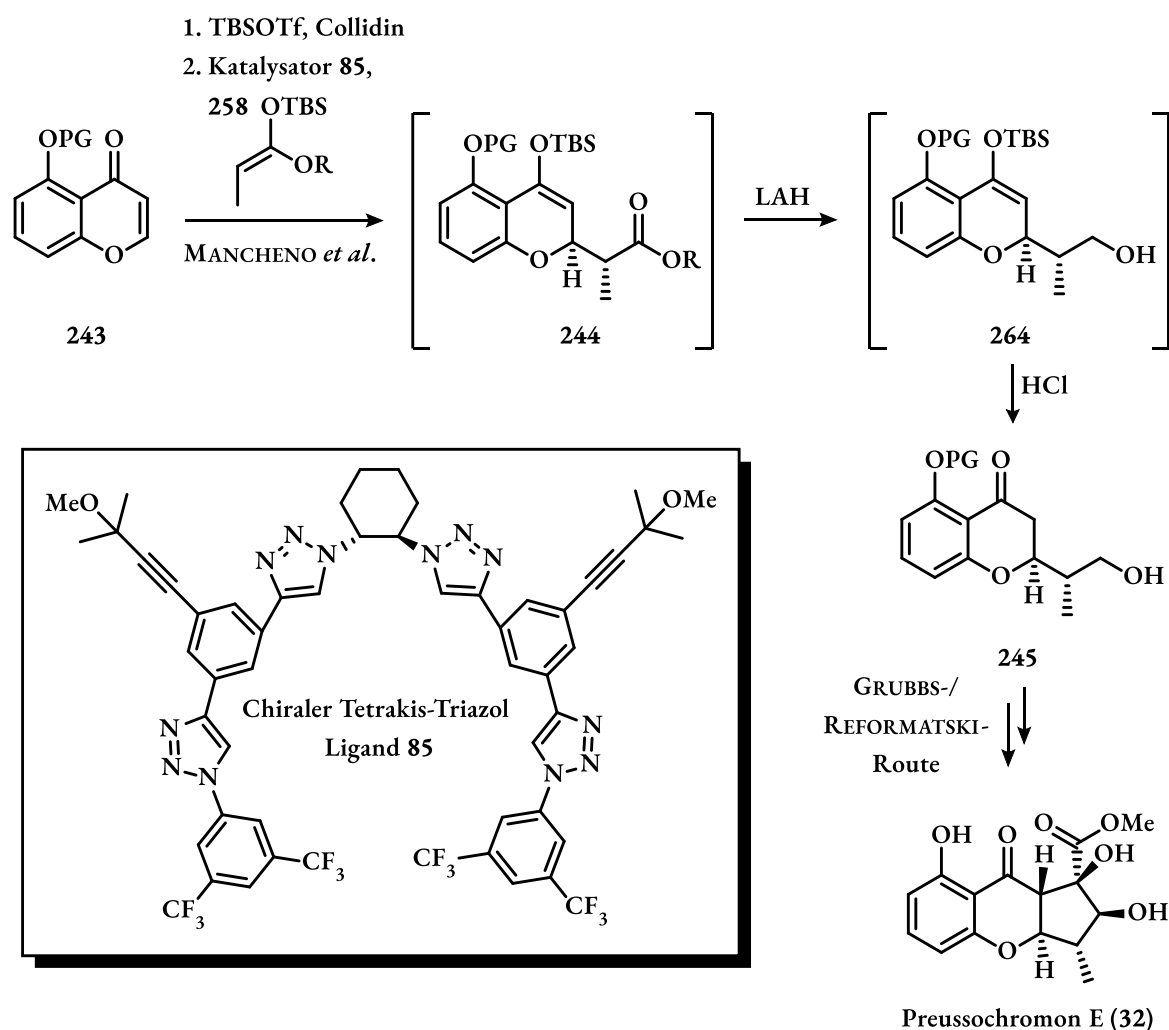
Dehydratisierung nahelegte. Eine Bishydroxilierung des Alkens mit Osmiumtetroxid (OsO_4) und TBHP ergab das bereits aus der Preussochromon D (**32**) Totalsynthese bekannte C2-C3-*cis*-Diol **234** und bestätigte somit den Verdacht der Epimerisierung.

Da die Hydrierung nur in schlechten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten verlief und die Folgechemie ebenfalls problembehaftet war, wurde die Hydrierungsroute – und damit die Aldolkondensations-Route im Ganzen – verworfen.

C.3.3 Asymmetrische 1,4-Addition mit Silylketenacetalen

Da die Funktionalisierung des Aldolkondensationsproduktes **230** sowie die Epimerisierung des *cis*-Diols **234** keinen Erfolg versprachen, sollte die Synthese von Preussochromon E (**32**) und F (**33**) auf der in Kapitel C.2 vorgestellten REFORMATZKI- oder GRUBBS-Route erfolgen (siehe Schema 62). Zunächst sollte jedoch das *early-game* der Synthese optimiert werden, um schnell größere Mengen des diastereomerenreinen Alkohols **245** herstellen zu können, der als Ausgangspunkt der neuen Syntheseroute dienen sollte.

Um die Synthese des primären Alkohols **245** zu verkürzen, sollte die 1,4-Addition von Silylketenacetalen (**258**) an Chromenone, beziehungsweise deren chiralen Benzopyryliumsalzen, nach MANCHENO *et al.*^[49] untersucht werden (siehe Schema 67). Der dabei entstehende Ester **244** sollte noch in Gegenwart des benzylichen TBS-Enolethers zum Alkohol reduziert werden (**244**→**264**) bevor das benzyliche Keton unter sauren Bedingungen rückgebildet wird (**264**→**245**). Idealerweise sollten alle drei Reaktionen später in einem Kolben durchgeführt werden und somit die für die Synthese benötigte Zeit drastisch zu verkürzen.

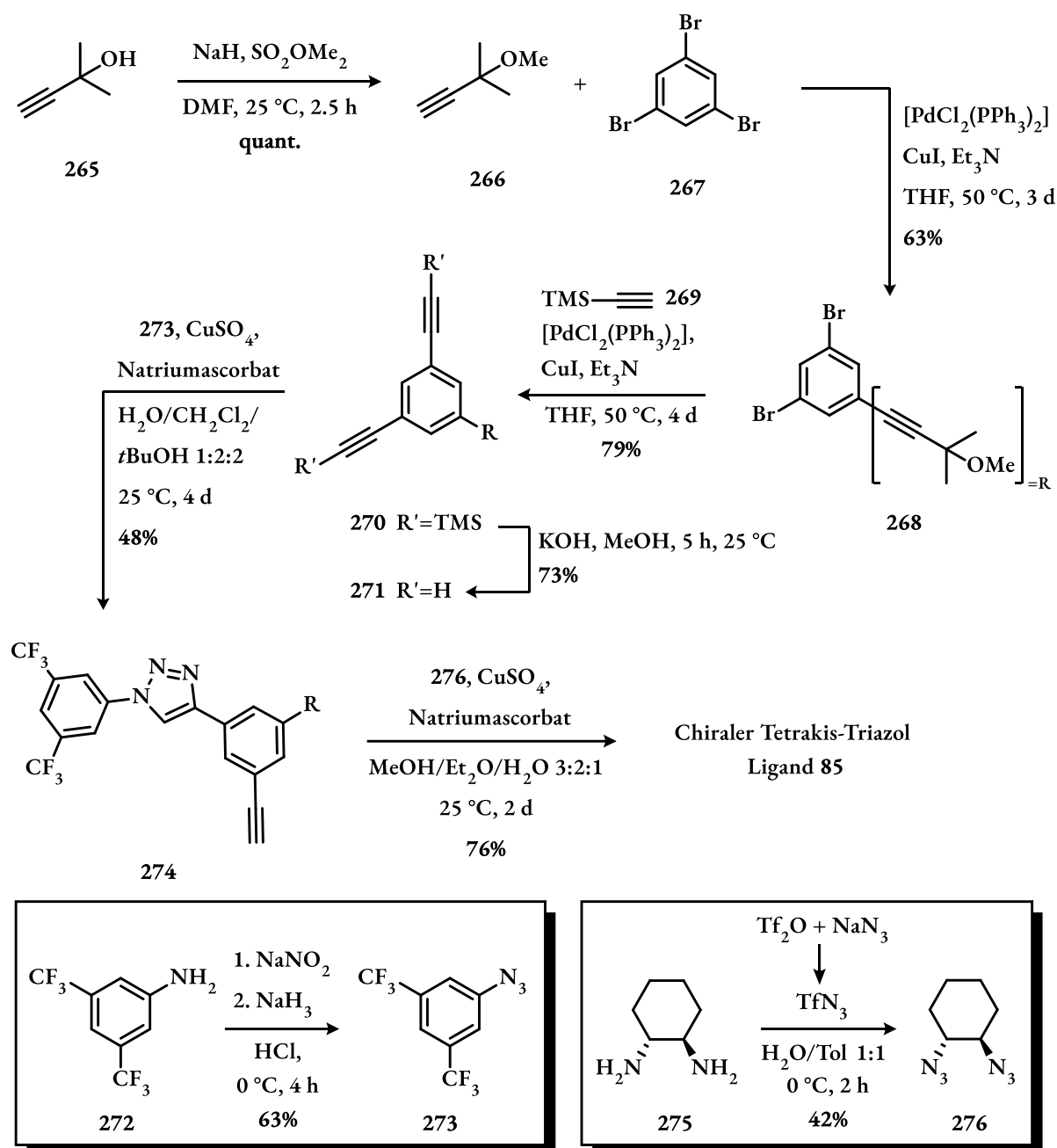


Schema 67. Übersicht der angestrebten *one-pot* MUKAIYAMA-MICHAEL-Additions-Reduktions-Sequenz zum primären Alkohol **245**.

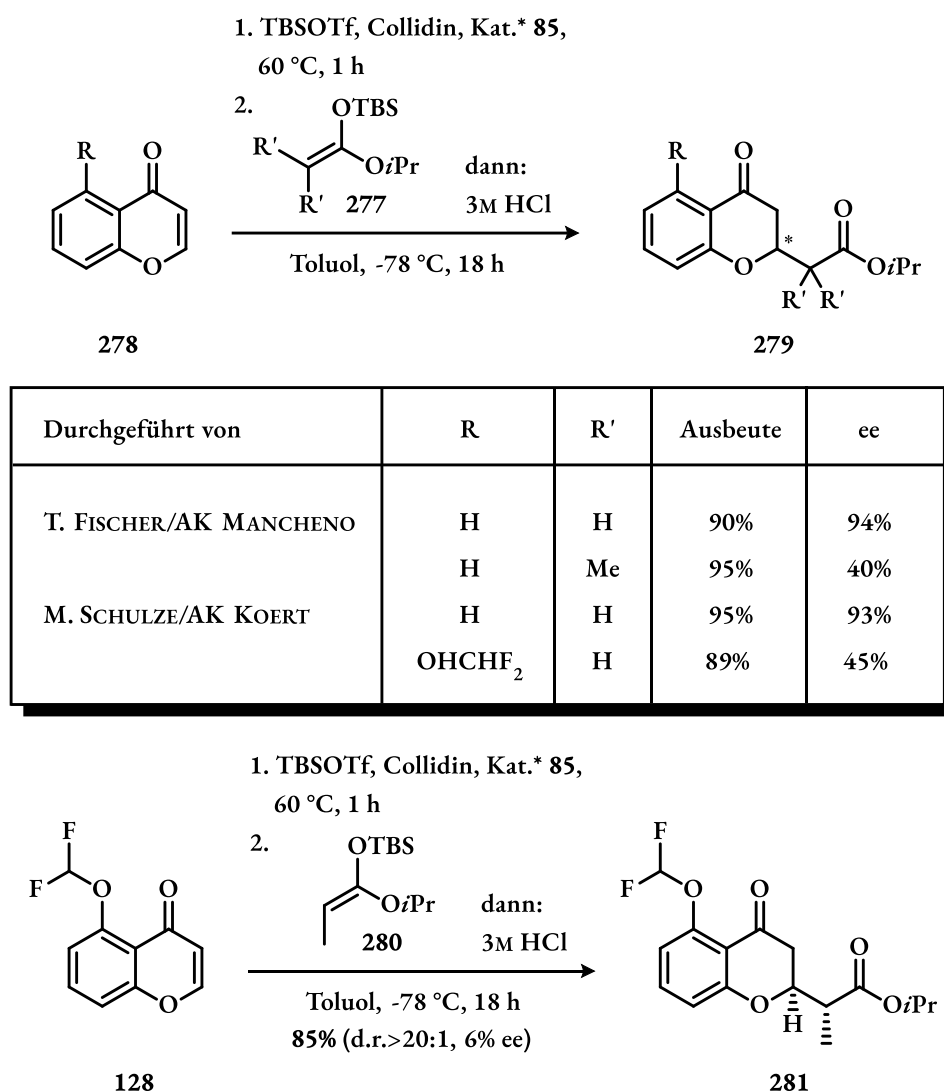
Um die von MANCHENO etablierten Reaktionsbedingungen^[49] zu untersuchen, wurde zunächst der chirale tetrakis-Triazol-Ligand **85** dargestellt (siehe Schema 68). Ausgehend von Tribrombenzol **267** konnte der Ligand von Markus SCHULZE im Rahmen eines Vertiefungspraktikums in einer Gesamtausbeute von 13% über 5 Stufen nach literaturbekannten Vorschriften^[49,118,119] dargestellt werden.

Der chirale Ligand **85** wurde dann zunächst unter den Literaturbedingungen getestet, wobei die von MANCHENO *et al.* erreichte Enantioselektivität von 94% fast exakt reproduziert werden konnten (93% ee, siehe Schema 69).^[49] Nach der erfolgreichen Reproduktion der Literaturergebnisse wurde der Ligand dann zunächst analog zu MANCHENO mit Silylketenacetal **277** an Difluorchromenon **278** getestet, wobei immerhin eine Enantioselektivität von 45% erreicht wurde. Ein Wechsel vom Silylketenacetal **277** zum γ -methylierten Derivat **280** führte jedoch zu einem

drastischen Einbruch der Enantioselektivität auf 6% ee. Gleichzeitig zeigte die Reaktion jedoch eine hervorragende Diastereoselektivität von >20:1 zugunsten des gewünschten Diastereomers **281** (siehe Schema 69).



Schema 68. Synthese des chiralen tetrakis-Triazol-Liganden **85** sowie die Synthesen der dafür benötigten Startmaterialien.

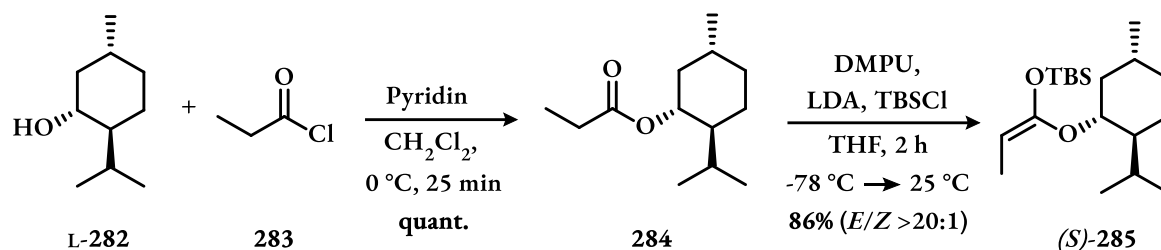


Schema 69. Reproduktion der Ergebnisse von MANCHENO *et al.* und Ergebnisse unter Verwendung des α -mono-Substituierten Silylketenacetals **280** unter gleichen Reaktionsbedingungen.

Da die 1,4-Addition nach MANCHENO zwar gute Diastereoselektivität aber keine nennenswerte Enantioselektivität lieferte, sollte ein alternativer Ansatz für die 1,4-Addition verfolgt werden. An der Addition von *E*-Silylketenacetalen wurde festgehalten, die Halbraumdifferenzierung sollte jedoch über ein chirales Auxiliar am Silylketenacetal anstatt eines chiralen Benzopyryliumsalzes erreicht werden. Als Auxiliar wurde Menthol (**282**) gewählt, da es in großen Mengen kostengünstig erhältlich ist und somit die Synthese des Silylketenacetals **285** im *deca-Gram-Scale* erlaubt.

Da der für die Synthese benötigte Menthylsilylenolether **285** noch nicht literaturbekannt war, wurde für seine Darstellung eine modifizierte Vorschrift nach DENMARK *et al.* gewählt (siehe Schema 70).^[120,121] Zunächst wurde der benötigte Menthylester **284** in einer EINHORN-Acylierung aus Propionsäurechlorid (**283**) und Menthol (**282**) dargestellt. Ester **284** wurde dann mit

Lithiumdiisopropylamin (LDA) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) in das entsprechende Silylketenacetal **285** überführt und via Kugelrohrdestillation aufgereinigt. Das Silylketenacetal wurde dabei in hervorragender Ausbeute und Diastereoselektivität erhalten.

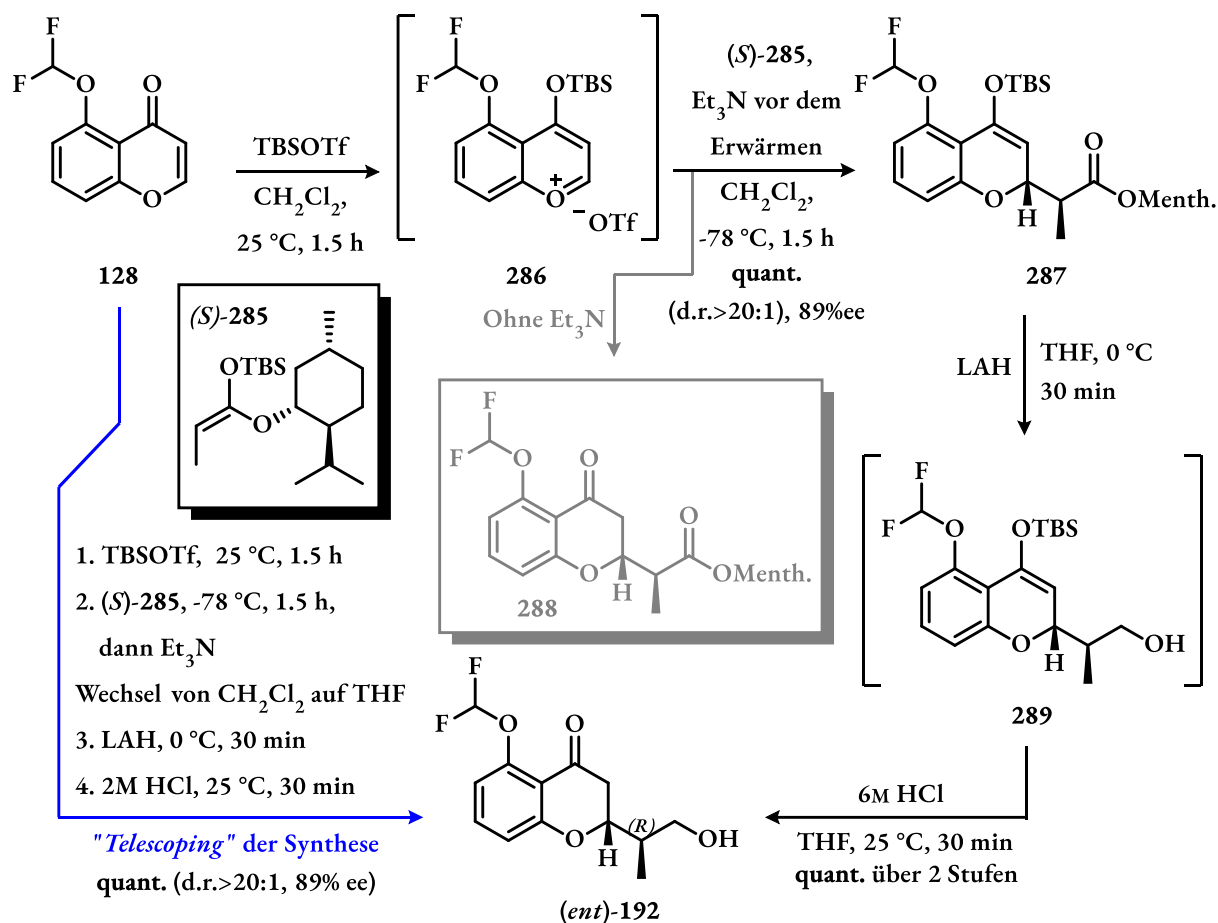


Schema 70. Synthese des chiralen Silylketenacetals (S)-**285** ausgehend von L-Menthol (L-**282**).

Mit dem chiralen Silylketenacetal **285** in der Hand, sollte nun die Addition an Benzopyryliumsalze untersucht werden (siehe Schema 71). Für die Aktivierung des Chromenons **128** zum Benzopyryliumsalz **286** wurde TBSOTf gewählt, da hiermit nach der Addition ein vergleichsweise stabiler TBS-Enolether **287** erhalten wird, der auch säulenchromatographisch aufgereinigt werden kann. Während die Aktivierung mit TMSOTf in der Regel bereits nach 30 min bei Raumtemperatur vollständig abläuft^[70,71], benötigte die Aktivierung mit TBSOTf mindestens 1.5 h Reaktionszeit um das Chromenon-Startmaterial **128** in das korrespondierende Benzopyryliumsalz **286** zu überführen. Erhöhte Reaktionstemperaturen wie teilweise in der Literatur beschrieben^[49], haben sich dabei als kontraproduktiv erwiesen, da sie zur Zersetzung des Startmaterials führen.

Die 1,4-Addition des Silylketenacetals **285** wurde analog zu MANCHENO *et al.* bei -78 °C in Dichlormethan durchgeführt.^[49] Nach 1.5 h Reaktionszeit (davon 30 min Zutropfen) wurde vollständiger Umsatz beobachtet und die Reaktion wurde mit Wasser abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei wurde jedoch eine teilweise bis vollständige Entschützung des benzyliischen TBS-Enolethers beobachtet (siehe Schema 71, **286**→**288**). Da die Maskierung des benzyliischen Ketons als Enolether notwendig ist, um die Oxidationsstufe während der Reduktion des Esters zu konservieren, musste eine Hydrolyse der Schutzgruppe bei der Aufarbeitung unbedingt vermieden werden. Durch Zugabe von stöchiometrischen Mengen Triethylamins bei -78 °C nach der vollständig abgelaufenen Addition des Silylketenacetals **285** konnte der Silylenolether während der Aufarbeitung konserviert werden und lieferte Ester **287** in quantitativer Ausbeute. Die Diastereoselektivität der Addition war erneut hervorragend mit einem d.r. von >20:1. Die nachfolgende Reduktion des Esters mit LAH (**287**→**289**) sowie die Hydrolyse des Silylenolethers

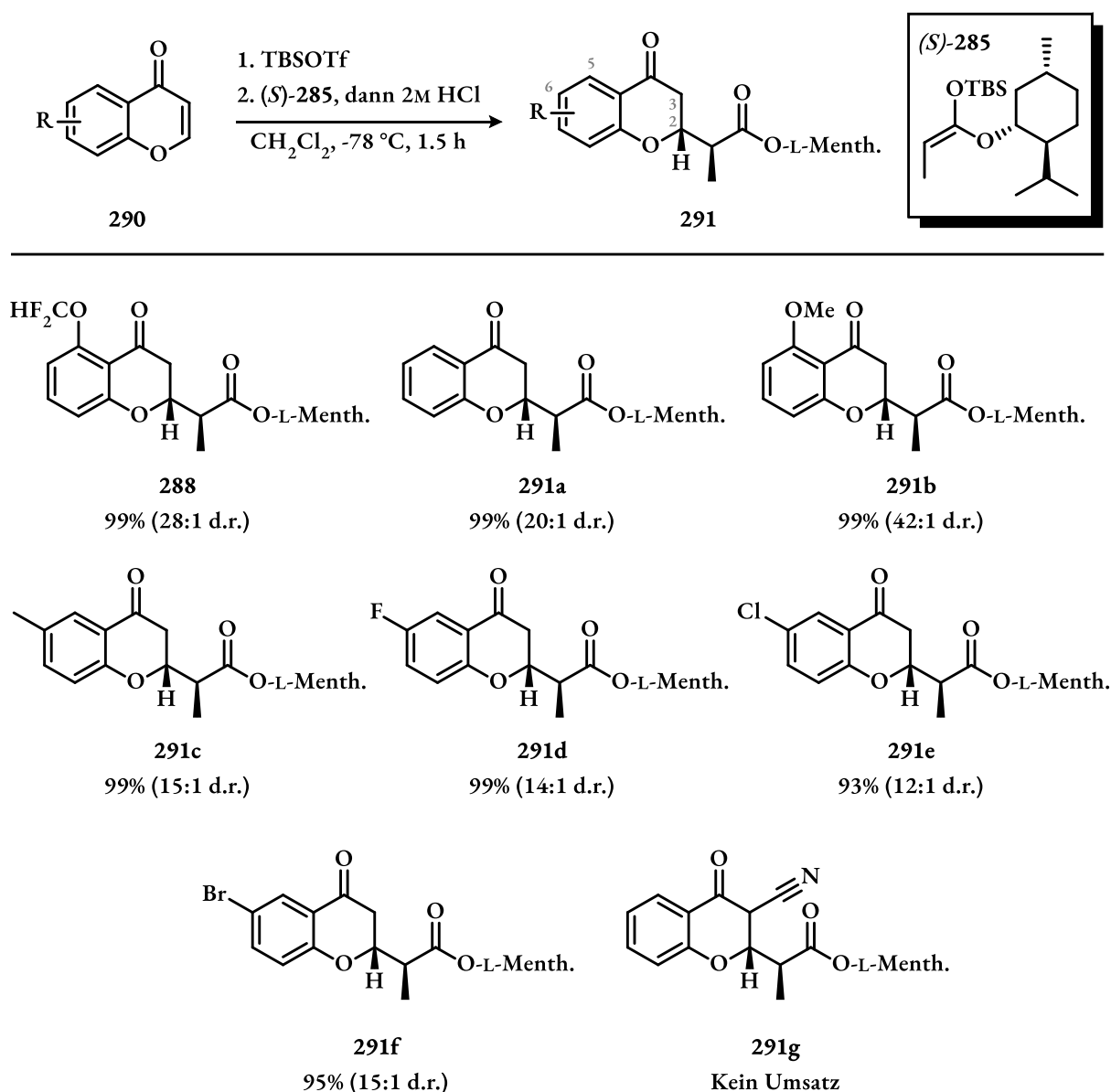
mit halbkonzentrierter Salzsäure (**289**→**192**) verliefen unproblematisch und lieferten den primären Alkohol *ent*-**192** in exzellenter Ausbeute und mit einem guten Enantiomerenüberschuss von 89%.



Schema 71. Hochdiastereoselektive und enantioselektive Synthese des primären Alkohols **192** mithilfe des chiralen Silylketenacetals **285**.

Um zu überprüfen ob sich alle vier Reaktionsschritte in einer *one-pot*-Reaktion vereinen lassen (siehe Schema 71, blauer Pfeil), wurde die 1,4-Addition zunächst wie oben beschrieben durchgeführt und bei -78°C mit Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur erwärmt und am Hochvakuum vollständig eingengt. Das Rohprodukt wurde in THF aufgenommen und mit LAH versetzt, bevor die Reaktion letzten Endes durch die Zugabe von 2M Salzsäure beendet und der Silylenolether hydrolysiert wurde. Diastereoselektivität, Enantioselektivität und Ausbeute waren unter den *one-pot*-Bedingungen identisch zu dem Gesamtergebnis der einzelnen Reaktionen. Ein Vergleich des HPLC-Spektrums des mit (S)-**285** dargestellten Alkohols **192** mit dem auf der alten Route erhaltenen Alkohol (siehe Kapitel B.3.2) zeigte, dass das L-Menthol basierte Silylketenacetal (S)-**285** das unerwünschte Enantiomer *ent*-**192** bildete. Die weitere Synthese wurde daher mit dem D-Menthol basierendem Silylketenacetal (R)-**285** durchgeführt.

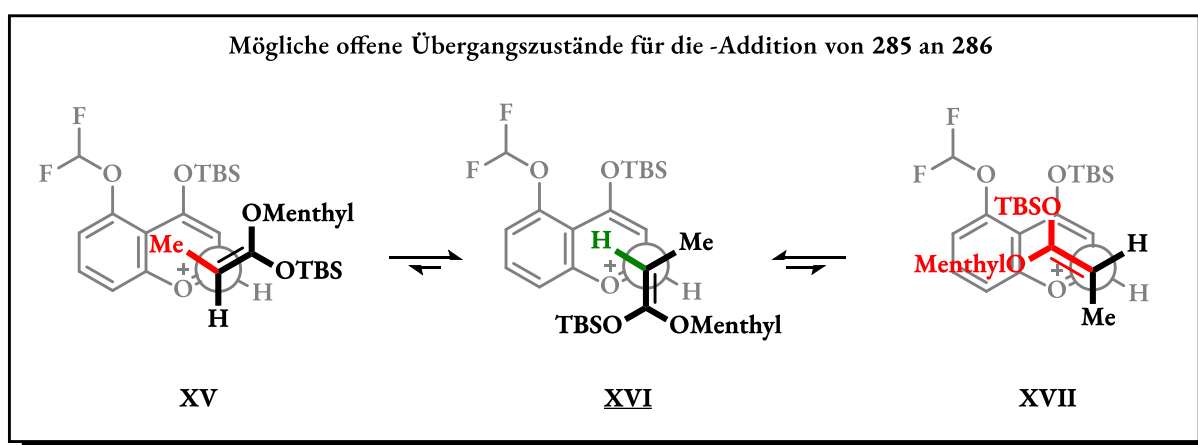
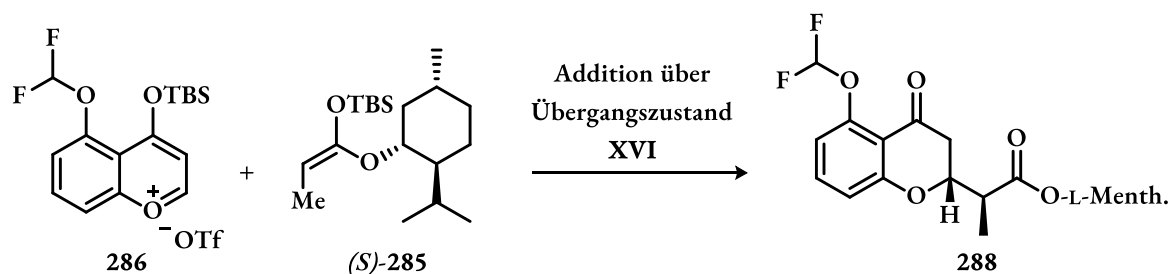
Um die Substratbreite der Reaktion in Abhängigkeit der elektronischen und sterischen Verhältnisse am Chromenon zu untersuchen, wurde die Reaktion anschließend in Zusammenarbeit mit Paul BELLER an einigen anderen Chromenonen untersucht (siehe Schema 72, **290**→**291**).^[122] Dabei zeigte sich, dass die Reaktion sowohl mit elektronenarmen wie –reichen Systemen hervorragende Ausbeuten und sehr gute Diastereoselektivitäten lieferte. Die besten Diastereoselektivitäten wurden mit 5-Methoxychromenon **291b** erzielt (42:1 d.r.), während Substituenten in 6-Position zu einem leichten Einbruch der Diastereoselektivität führten (**291c-f**, 12:1-15:1 d.r.).



Schema 72. Substratescope der Auxiliar-kontrollierten 1,4-Addition von Silylketenacetalen an Chromenone.

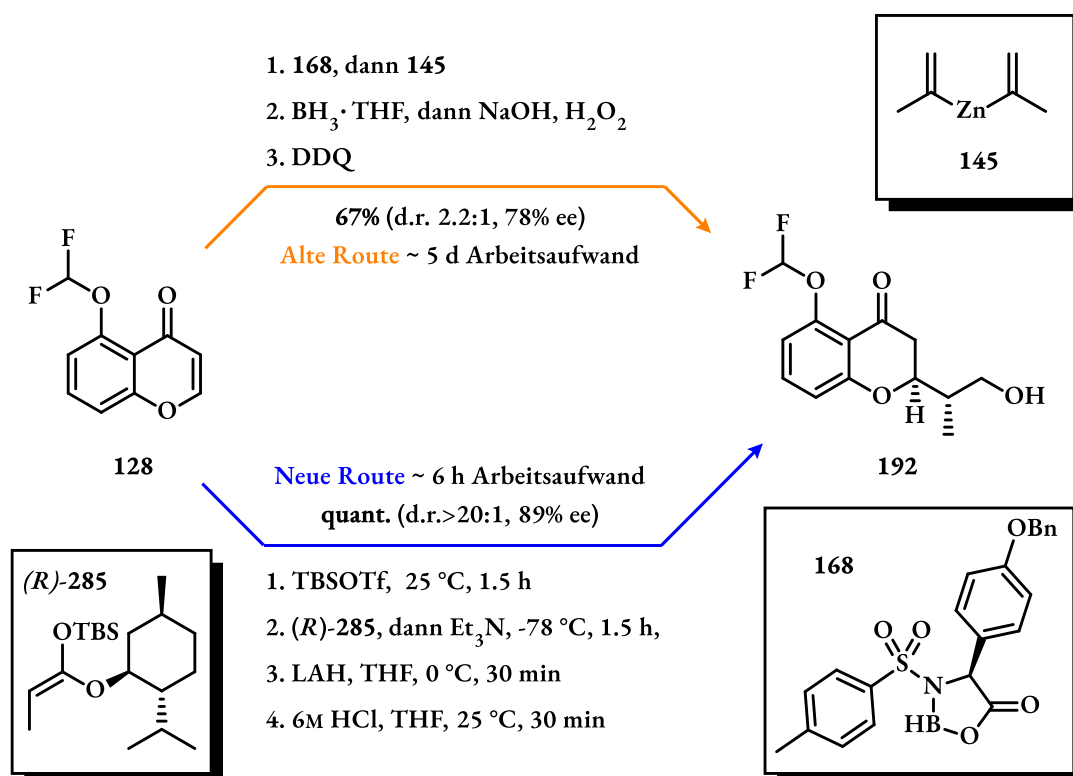
Das 3-substituierte Chromenon **291g** zeigte gar keine Reaktivität gegenüber den optimierten Reaktionsbedingungen (siehe Schema 72). Dies ist verwunderlich, da der Nitrilsubstituent die Aktivierung des Chromenons mit TBSOTf eigentlich beschleunigen sollte, da die positive Ladung des dabei gebildeten Oxonium-Ions durch die elektronenziehende Wirkung des Substituenten stabilisiert wird. Es ist daher anzunehmen, dass die mangelnde Reaktivität auf die sterische Abstoßung zwischen dem Nitrilsubstituenten und dem Silylketenacetal zurückgeführt werden kann.

Während die absolute Stereokontrolle der Reaktion offenkundig vom chiralen Menthylrest bestimmt wird, lässt sich die relative Konfiguration des Produkts **291** wohl auf die *E*-Konfiguration des Silylketenacetals **285** zurückführen. Betrachtet man die drei möglichen offenkettigen Übergangszustände (siehe Schema 73, **XV**, **XVI** und **XVII**), so fällt auf, dass die Wechselwirkungen zwischen Chromenon-Gerüst (grau) und Silylketenacetal (schwarz, fett) in Übergangszustand **XVI** am geringsten ausfallen. Verläuft die Addition über diesen Übergangszustand, so sollte die in Menthylester **288** dargestellte relative Stereokonfiguration erhalten werden. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus den HPLC- und NMR-Messungen des zuvor in der *one-pot*-Reaktion erhaltenen Alkohols *ent*-**192** (siehe Schema 71).



Schema 73. Vergleich der offenkettigen Übergangszustände der Addition von *E*-Silylketenacetalen **285** an Benzopyryliumsalze **286**.

Ein Vergleich mit dem in Kapitel B.3 entwickelten *early-game* zeigt, dass die in diesem Kapitel entwickelte Synthese des primären Alkohols **192** mittels Menthylauxiliar in allen Belangen überlegen ist. Diastereo- und Enantioselektivität sind auch ohne Umkristallisation hervorragend und die Ausbeute ist mit 99% über 3 Stufen in *gram-scale* ausgezeichnet. Zudem konnte der für die Synthese benötigte Aufwand von etwa einer Arbeitswoche auf 6 Stunden verringert werden. Alte und neue Synthese des primären Alkohols sind in Schema 74 dargestellt.

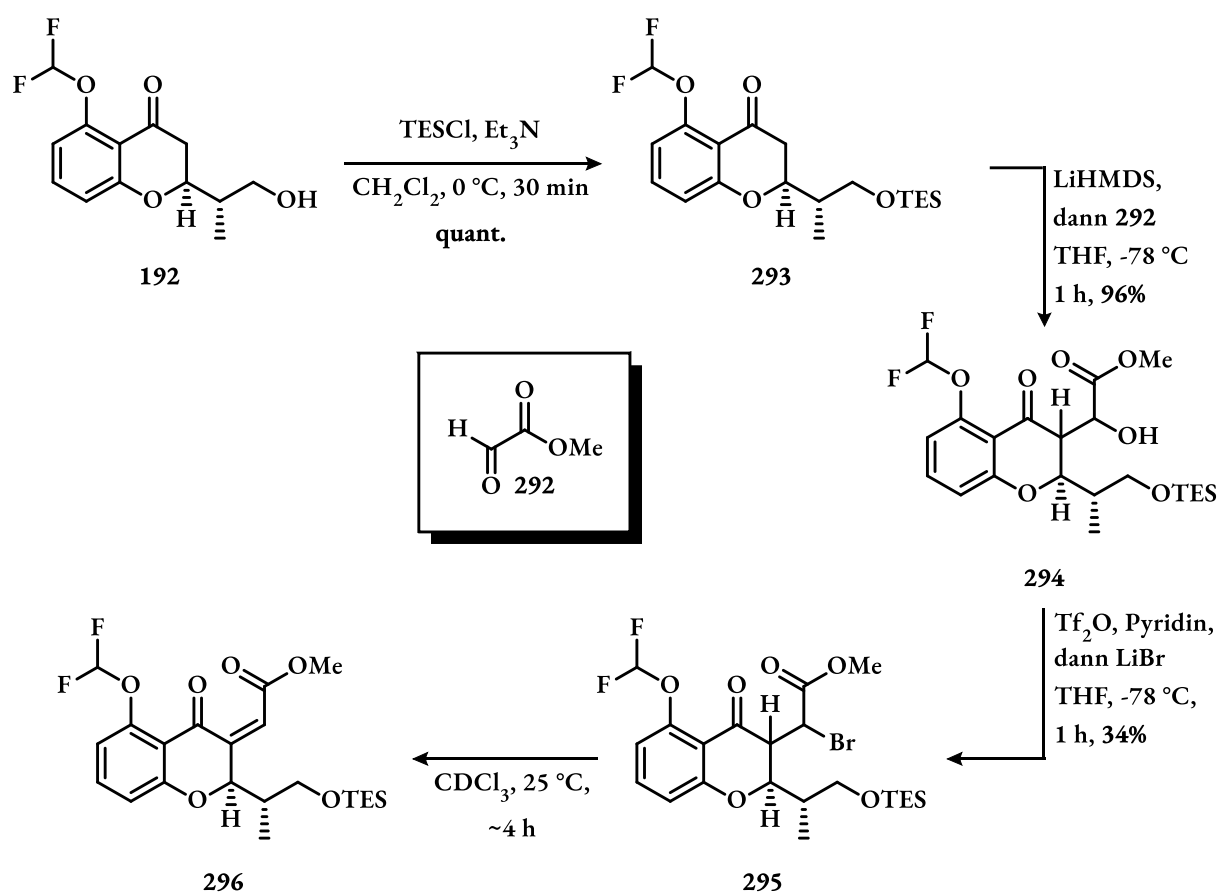


Schema 74. Vergleich des alten und des neuen *early-games* der Preussochromon-Synthese.

C.3.4 REFORMATZKI-Route

Ausgehend von dem primären Alkohol **192** sollte nun untersucht werden ob sich eine Seitenkette in 3-Position diastereoselektiv einführen lässt, um den Cyclopentan-Ring über eine intramolekulare REFORMATZKI-Reaktion zu schließen. Dafür wurde der Alkohol zunächst mit einer Triethylsilylschutzgruppe (TES) maskiert und das benzyliche Keton mit LDA in das Li-Enolat überführt (siehe Schema 75). Nach Zugabe von Methylglyoxylat **292** bei -78 °C erfolgte direkt vollständiger Umsatz zu Alkohol **294** in quantitativer Ausbeute. Die Diastereoselektivität der Reaktion war jedoch dürftig und es wurde ein Gemisch aus mindestens drei Diastereomeren im Verhältnis 1:2:2 isoliert, das sich nicht auftrennen ließ. Das Additionsprodukt sollte nun testweise

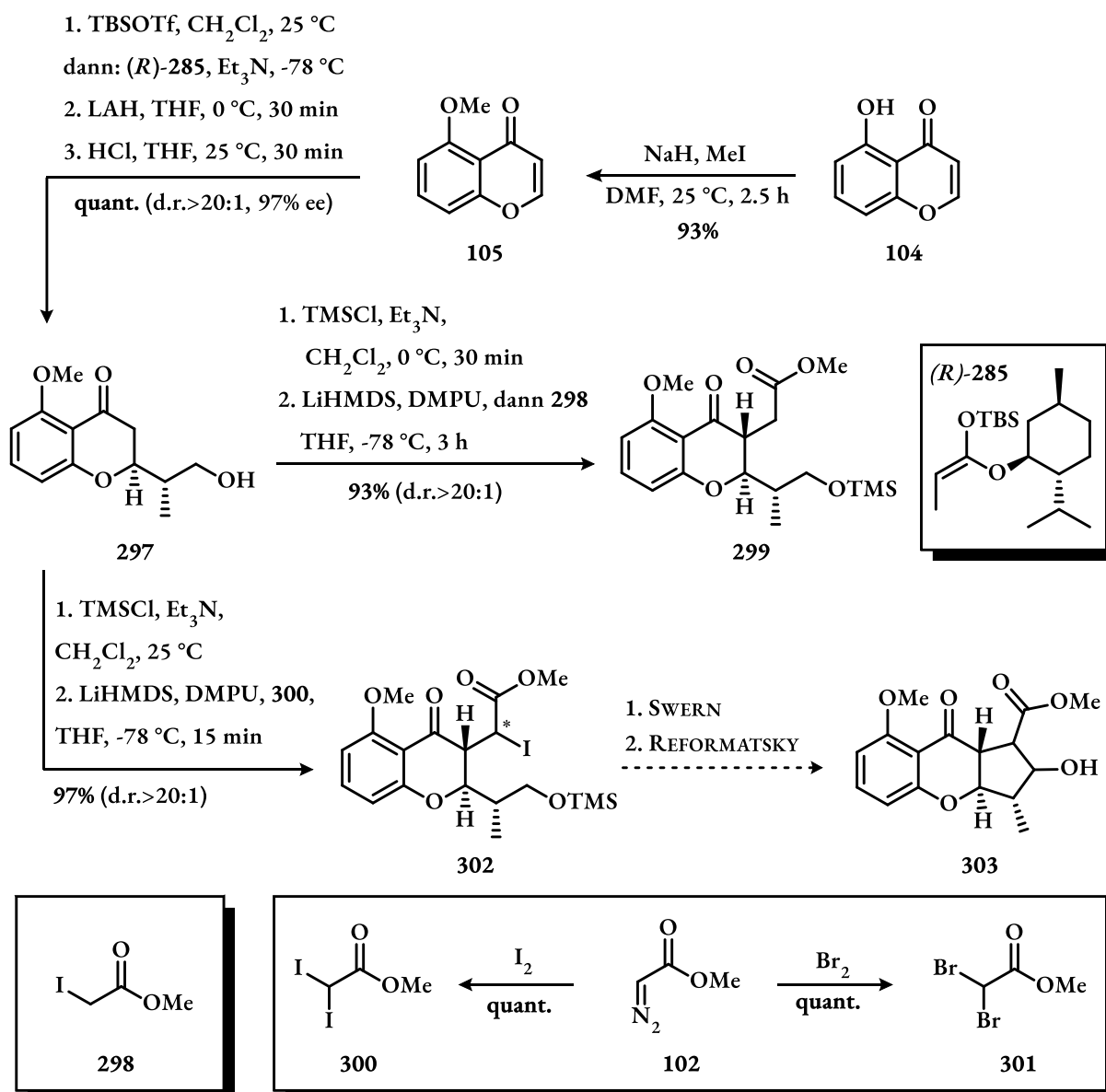
via APPEL-Reaktion in das entsprechende Bromid **295** überführt werden, wobei es jedoch zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials kam. Verschiedene Variationen der APPEL-Reaktion^[123-125] lieferten ebenfalls vollständige Zersetzung, weshalb die Substitution via APPEL verworfen wurde. Stattdessen sollte der Alkohol nach einer modifizierten Vorschrift von MUROFUSHI *et al.*^[126] trifliert und dann mit Lithiumbromid (LiBr) substituiert werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte keine Zersetzung beobachtet werden solange die Reaktionstemperatur von -78 °C beibehalten wurde. Durch langsames Aufwärmen auf Raumtemperatur konnte in schlechten Ausbeuten das Substitutionsprodukt **295** erhalten werden, dass zwar über ¹H-NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert werden konnte, sich aber über den Zeitraum von einigen Stunden in das Eliminierungsprodukt **296** zersetzte.



Schema 75. Synthese des α-Bromoesters **295** und langsame Zersetzung im NMR-Rohr.

Da für die intramolekulare REFORMATZKI-Reaktion ein stabiler α-Haloester notwendig war, musste die Stabilität des Bromids verbessert werden. Da die Acidität des bei der Eliminierung abstrahierten α-Protons als entscheidender Faktor für die Stabilität des α-Haloesters betrachtet wurde, sollte erneut die Schutzgruppe des Chromenons variiert werden. Anstelle der Difluormethylschutzgruppe sollte

nun eine Methylschutzgruppe verwendet werden, um die Elektronendichte im aromatischen System zu erhöhen und somit die Acidität des α -Protons zu verringern. Zudem lieferte das Methoxychromenon **105** die besten Diastereoselektivitäten in der Auxiliarkontrollierten 1,4-Addition (siehe Kapitel C.3.3) und sollte somit die Enantioselektivität der Totalsynthese weiter erhöhen. Tatsächlich konnte das Methoxy-Derivat des primären Alkohols **297** in einer exzellenten Ausbeute und Stereoselektivität (97% ee) über zwei Stufen aus Hydroxychromenon **104** synthetisiert werden (siehe Schema 76, oben).



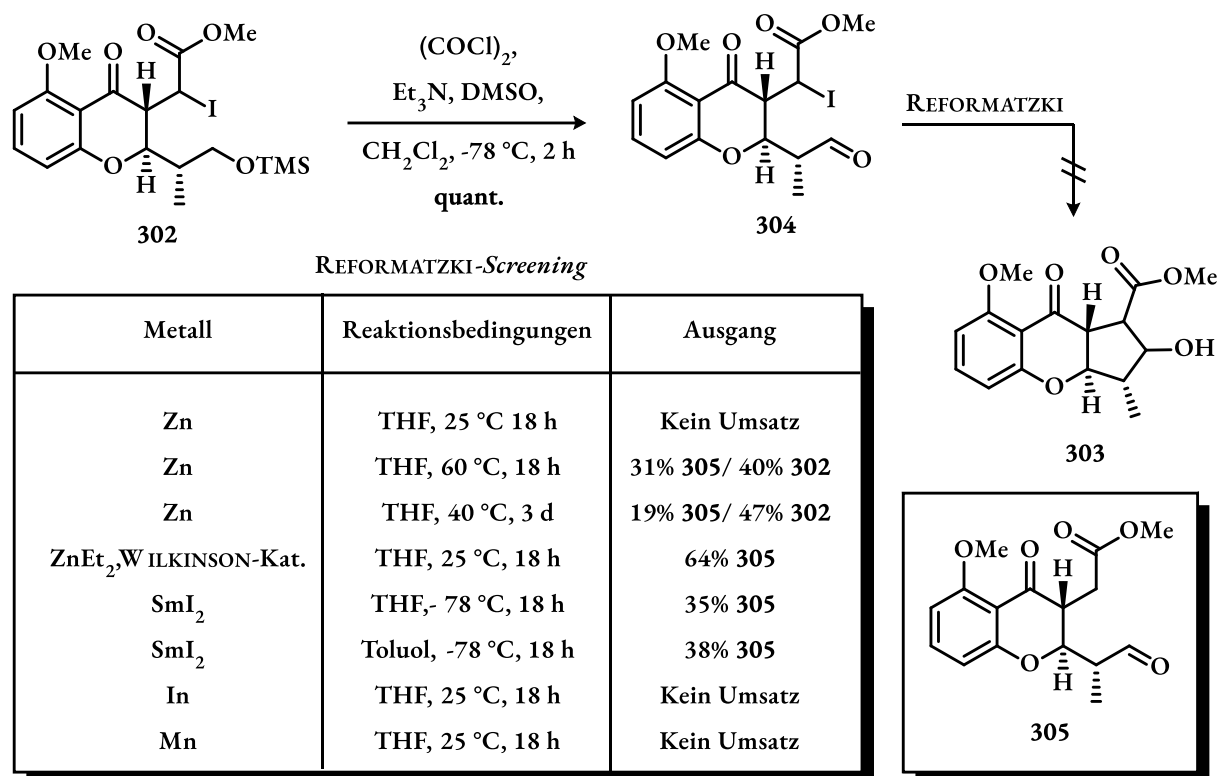
Schema 76. Synthese des REFORMATSKI-Vorläufers **302** durch Nukleophile Substitution und Synthese der Edukte.

Da die Einführung der α -Haloester-Seitenkette über Aldolchemie (Schema 75, **293**→**294**) keine brauchbaren Diastereoselektivitäten geliefert hatte, sollte nun ein anderer Ansatz untersucht werden. Der primäre Alkohol (**297**) sollte erneut mit einer Silylschutzgruppe maskiert werden, diesmal sollte das Lithiumenolat des benzyllischen Ketons jedoch in einer nukleophilen Substitution mit einem α,α -Dihaloester (**300** oder **301**) umgesetzt werden, um direkt den gewünschten α -Haloester zu erhalten (siehe Schema 76, unten). Die testweise Substitution des α -monoiodierten Esters **298** erlaubte die Einführung der Seitenkette in exzellenter Ausbeute und Diastereoselektivität und verifizierte erstmals das Konzept, die benötigte *trans*-Selektivität über die Einführung einer zweiten Seitenkette in 3-Position zu generieren. In Abwesenheit von DMPU verlief die Reaktion jedoch äußerst langsam und lieferte selbst nach 24 h Reaktionszeit nur schlechte Ausbeuten von 13%. Der entsprechende α -Bromoester zeigte unter identischen Reaktionsbedingungen auch in Gegenwart von DMPU keine Reaktivität.

Die Synthese der für die nukleophile Substitution benötigten α,α -Dihaloester (**300** und **301**) gelang aus MDA (**102**) durch Zugabe von Iod (beziehungsweise Brom) bei Raumtemperatur (beziehungsweise 0 °C). Die dihalogenierten Produkte **300** und **301** waren labil und mussten sofort nach der wässrigen Aufarbeitung in der Synthese eingesetzt werden. Im Falle des α,α -Dibromoesters **301** wurde erneut keine Reaktivität gegenüber dem Li-Enolat beobachtet. Der α,α -Diiodoester **300** hingegen reagierte instantan mit dem Enolat und lieferte den α -Iodoester **302** erneut in exzellenter Ausbeute und Diastereoselektivität. Erstaunlicherweise wurde bei der Substitution nur ein einziges *trans*-Diastereomer erhalten, was für eine definierte Stereochemie des α -Iodids spricht. Die Stereochemie des α -Stereozenentrums der Seitenkette wurde jedoch nicht weiter untersucht. Das erhaltene Iodid (**302**) war im Gegensatz zum Bromid mit der Difluormethylschutzgruppe (siehe Schema 75, **295**) überraschend stabil und konnte bis zu 4 Tage bei -25 °C unter Lichtausschluss im Froster gelagert werden, wobei das anfangs weiße Pulver sich langsam schwarz färbte.

Die Oxidation des silylierten Alkohols **302** gelang unter SWERN-Bedingungen in quantitativer Ausbeute (siehe Schema 77). Das Produkt **304** konnte jedoch nicht säulenchromatographisch aufgereinigt werden, da es sich auf Kieselgel vollständig zersetzte. Daher wurde das Rohprodukt in der nachfolgenden REFORMATZKI-Reaktion (**304**→**303**) direkt weiter umgesetzt.

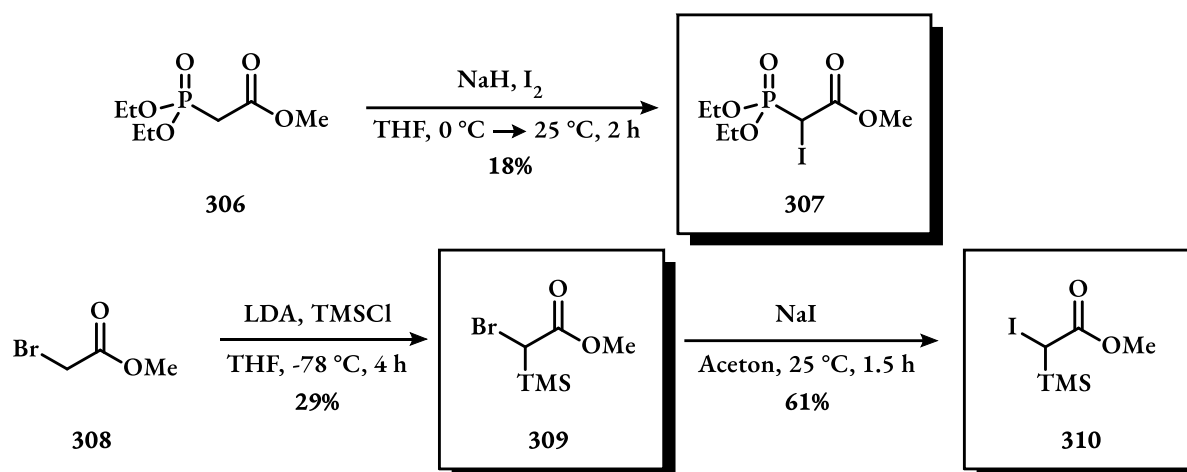
Die REFORMATZKI-Reaktion lieferte auch unter verschiedenen literaturbekannten Reaktionsbedingungen^[127-129] kein Cyclisierungsprodukt **303**. Neben reisoliertem Edukt wurde ausschließlich das Dehalogenierungsprodukt **305** isoliert, was nahelegt dass eine Insertion der Metallspezies stattfindet, der anschließende nukleophile Angriff jedoch ausbleibt. Dies wurde auf eine zu große räumliche Entfernung zwischen dem intermediär gebildeten Zinkorganyl und dem Aldehyd zurückgeführt.



Schema 77. SWERN-Oxidation TMS-Ethers und Screening der anschließenden REFORMATZKI-Reaktion.

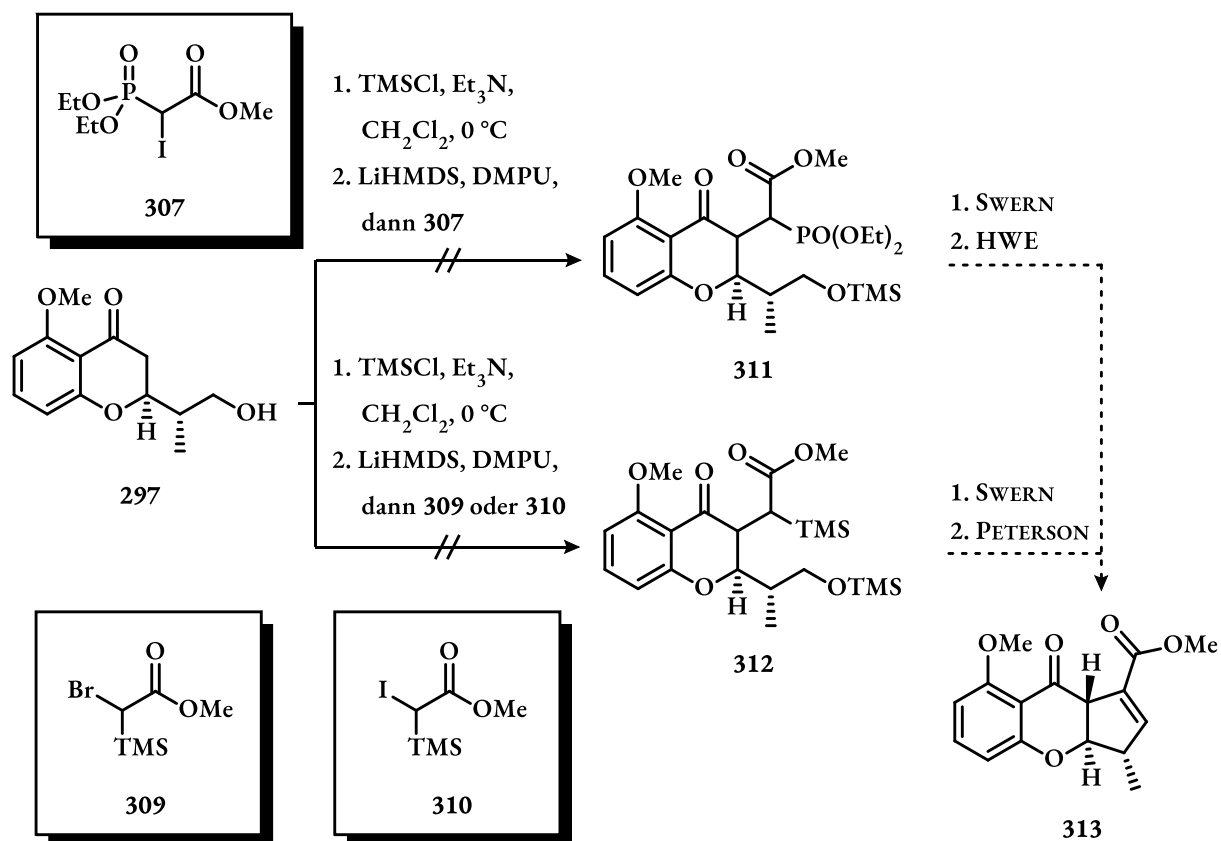
C.3.5 Olefinierungsroute

Alternativ zur gescheiterten REFORMATZKI-Reaktion sollten nun andere Cyclisierungsoptionen untersucht werden. Da als Grundlage der *late-stage* Dihydroxylierung zunächst die Bildung eines Cyclopentens angestrebt wurde, war es naheliegend auch intramolekulare Olefinierungsmethoden zu testen. Dafür sollte die Seitenkette in 3-Position analog zu Kapitel C.3.4 erneut über einen α -Iodoester eingeführt werden, der bereits die benötigte Funktionalität für die Olefinierungsreaktion mit sich bringt. Zunächst wurden daher die in Schema 78 dargestellten literaturbekannten^[130,131] α -Halo- α -TMS-Ester **309** und **310** sowie der α -Iodo- α -phosphonat-Ester **307** synthetisiert.



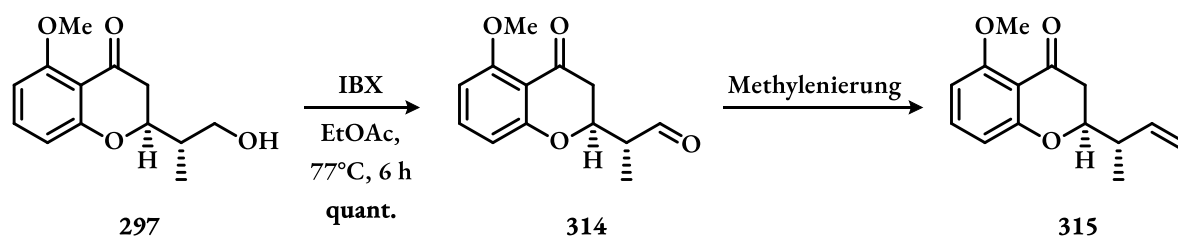
Schema 78. Synthese der Olefinierungsbausteine 307, 309 und 310.

Die drei Substrate 307, 309 und 310 wurden anschließend unter den optimierten Reaktionsbedingungen der nukleophilen Substitution eingesetzt, wobei jedoch keiner der Ester das gewünschte α -TMS- 312, beziehungsweise α -Phosphono-Produkt 311 lieferte (siehe Schema 79). In allen Fällen kam es zur Bildung von komplexen Produktgemischen, weshalb die nachfolgenden Cyclisierungen via PETERSON- (312→313) beziehungsweise HORNER-EMMONS-Olefinierung (311→313) nicht untersucht werden konnten.


 Schema 79. Erfolgreiche Additionsversuche der α -Haloester 307, 309 und 310 an den primären Alkohol 297.

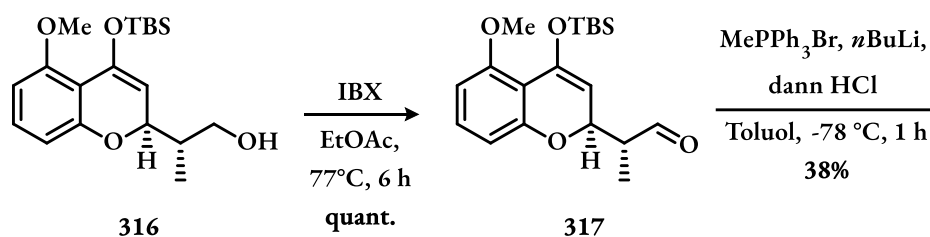
C.3.6 GRUBBS-Route

Da die Bildung des Cyclopenten-Rings durch eine intramolekulare Olefinierungsreaktion nicht zum Erfolg geführt hatte (siehe Kapitel C.3.5), sollte die Doppelbindung des Ringes nun in einer GRUBBS-Metathese aufgebaut werden. Dafür wurde der primäre Alkohol in **297** zunächst mit IBX zum Aldehyd (**314**) oxidiert und sollte dann in das terminale Alken **315** überführt werden (siehe Schema 80). Unter WITTIG-Bedingungen wurde neben dem gewünschten Reaktionsprodukt jedoch vorwiegend Zersetzung beobachtet, was auf die Basenlabilität des Aldehyds (siehe Kapitel B.3.1) zurückgeführt werden kann. Variation der Reaktionsbedingungen führte nur zu einer geringen Steigerung der Ausbeute, sofern Toluol statt THF bei -78 °C verwendet wurde. Eine Olefinierung des benzylichen Ketons kann als Ursache der schlechten Ausbeuten ausgeschlossen werden, da auch das als Silylenolether maskierte Substrat **317** keine Verbesserung der Ausbeute brachte (Schema 80, unten). Ein *Screening* verschiedener Olefinierungsreaktionen zeigte, dass eine modifizierte Aldehyd-selektive TAKAI-LOMBARDO-Methylenierung^[132] mit 57% die beste Ausbeute lieferte.



Methylenierungs-Screening

Olefinierungsreagenz	Base	Temperatur	Lösungsmittel	Ausbeute
MePPh ₃ Br	NaH	0 °C	THF	31%
MePPh ₃ Br	KOtBu	0 °C	THF	28%
MePPh ₃ Br	<i>n</i> BuLi	0 °C	THF	35%
MePPh ₃ Br	<i>n</i> BuLi	25 °C	THF	28%
MePPh ₃ Br	<i>n</i> BuLi	-78 °C	THF	40%
MePPh ₃ Br	<i>n</i> BuLi	-78 °C	Toluol	44%
TEBBE-Reagenz	-	0 °C	THF	-
Zn-Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ -CH ₂ I ₂	-	25 °C	THF	42%
Zn-Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ -CH ₂ I ₂	-	0 °C	THF	57%

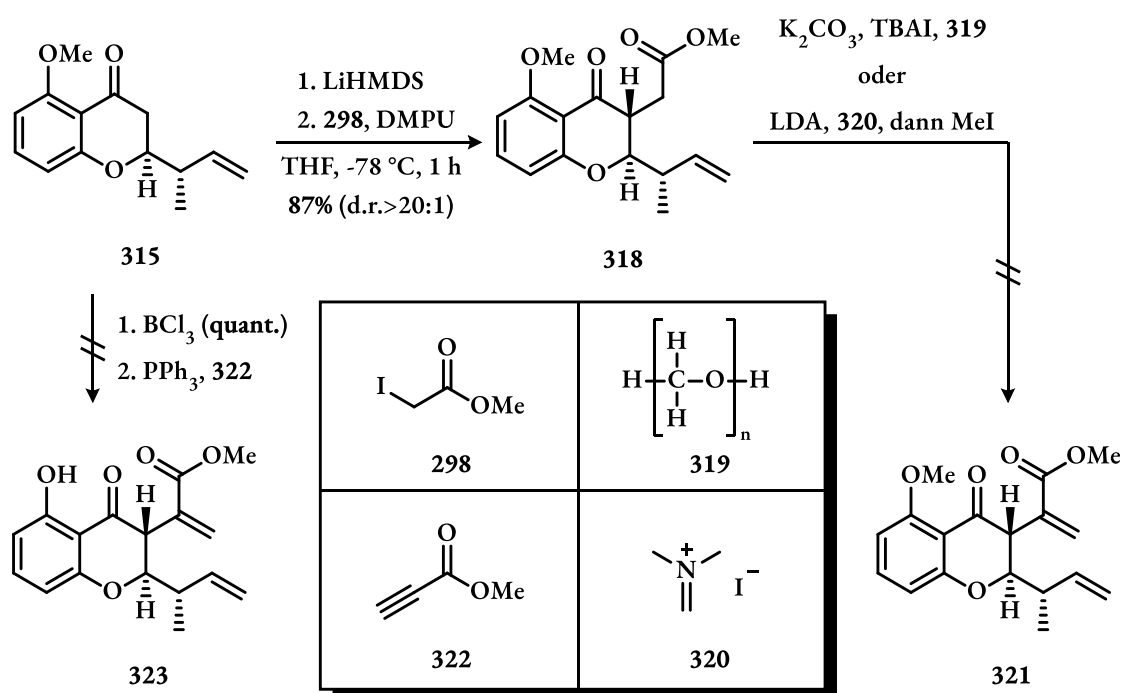


Schema 80. Methylenierung des primären Alkohols mit Optimierungstabelle.

Nachdem die Doppelbindung der 2-Seitenkette etabliert war, sollte nun der Acrylsäureester in 3-Position eingeführt werden. Zum einen wurde hierfür die Addition des α -Iodoesters **298** analog zur REFORMATZKI-Route (siehe Schema 76, Kapitel C.3.4) mit anschließender α -Methylenierung in Betracht gezogen, zum anderen die direkte Einführung des Acrylrests durch eine Addition von Methylpropiolat nach einem Protokoll von MENG *et al.*^[133] (siehe Schema 81).

Beide Routen wurden parallel verfolgt, keine führte jedoch zum Erfolg. Während die Substitution des α -Iodoesters **298** und somit die Einführung des α -Haloesters in 3-Position in exzellenter Ausbeute und Diastereoselektivität gelang (**315**→**318**), konnte weder mit *para*-Formaldehyd^[134] noch mit ESCHENMOSER-Salz^[135] das α -methylierte Produkt **321** isoliert werden. Stattdessen wurde die teilweise Zersetzung des Startmaterials zu einem komplexen Produktgemisch beobachtet.

Die Addition des Methylpropiolats **322** hingegen gab selbst bei erhöhten Reaktionstemperaturen keinen Umsatz zu **323**.



Schema 81. Erfolgreiche Syntheserouten zum Acrylsäureester **321**.

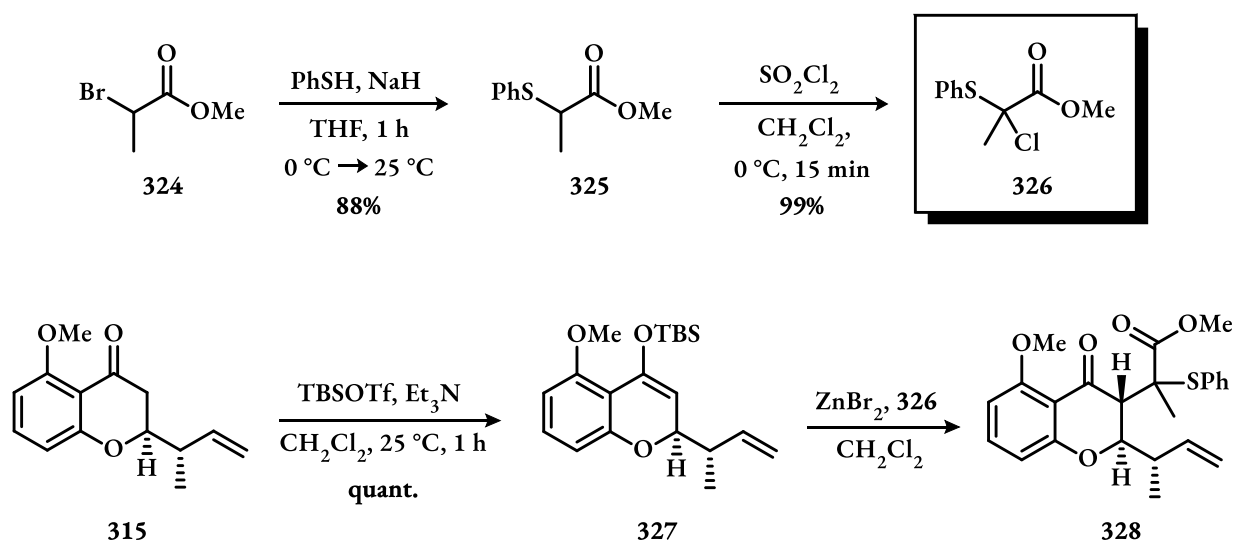
Abschließend wurde auf eine Vorschrift von FLEMING *et al.*^[136] zurückgegriffen, die Thioether mit geminalen Methylgruppen via S_N1 -Reaktion des Chlorids **326** an einen Silylenolether addierten und anschließend durch Oxidation des Schwefels zum Acrylrest eliminierten. Dazu wurde zunächst der Silylenolether unter *soft-enolization* Bedingungen am benzylichen Keton eingeführt (siehe Schema 82, **315**→**327**). Das Chlorid **326** wurde in einer zweistufigen Synthese aus Bromid **324** dargestellt. Während der Thioester **325** auch über längere Zeiträume bei -25 °C gelagert werden konnte, musste das Chlorid **326** direkt nach der Darstellung in der Synthese eingesetzt werden. Eine längere Lagerung des Chlorids führte auch bei niedrigen Temperaturen zur langsamen Eliminierung des Chlorids und somit zur Bildung des entsprechenden Acrylesters.

Die Reproduktion der von FLEMING publizierten Bedingungen^[136] erwies sich als problematisch, da der benzyliche Silylenolether unter den LEWIS-sauren Reaktionsbedingungen innerhalb weniger Minuten vollständig zum Keton **315** hydrolysiert wurde. Ältere Chargen des Chlorids **326** hydrolysierten den TBS-Enolether ebenfalls bei Kontakt aufgrund der in den Chargen enthaltenen Salzsäure aus der oben beschriebenen Eliminierungsreaktion. Ein *Screening* verschiedener

Reaktionsbedingungen zeigte, dass die Hydrolyse des Silylenolethers zwar nicht ganz vermieden werden kann, die Reaktion aber dennoch gute Ausbeuten liefert wenn:

1. Chlorid **326** direkt vor der Zugabe frisch dargestellt wird
2. Chlorid **326** und Silylenolether **327** vorgelegt und in einer Portion mit ZnBr_2 versetzt werden
3. 2.0 Äquivalente Chlorid (**326**) und 0.5 Äquivalente ZnBr_2 eingesetzt werden
4. Die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wird

Wurde die Reaktion bei 0 °C oder mit weniger/mehr Äquivalenten ZnBr_2 im Verhältnis zum eingesetzten Chlorid durchgeführt, resultiert dies in gesteigerter Desilylierung und verringerten Ausbeuten (siehe Schema 82). Unter den optimierten Bedingungen lieferte die Substitution den Thioether **328** in 74% (88% b.r.s.m.) Ausbeute als Gemisch zweier Diastereomere mit stark unterschiedlichen R_f -Werten. Beide *trans*-anellierten Diastereomere des Thioesters konnten säulenchromatographisch getrennt und charakterisiert werden, bevor sie für die weitere Synthese wieder vereint wurden. Das *cis*-anellierte Diastereomer konnte hingegen nicht nachgewiesen werden, was erneut für eine hervorragende *trans*-Selektivität der beiden Seitenketten spricht.

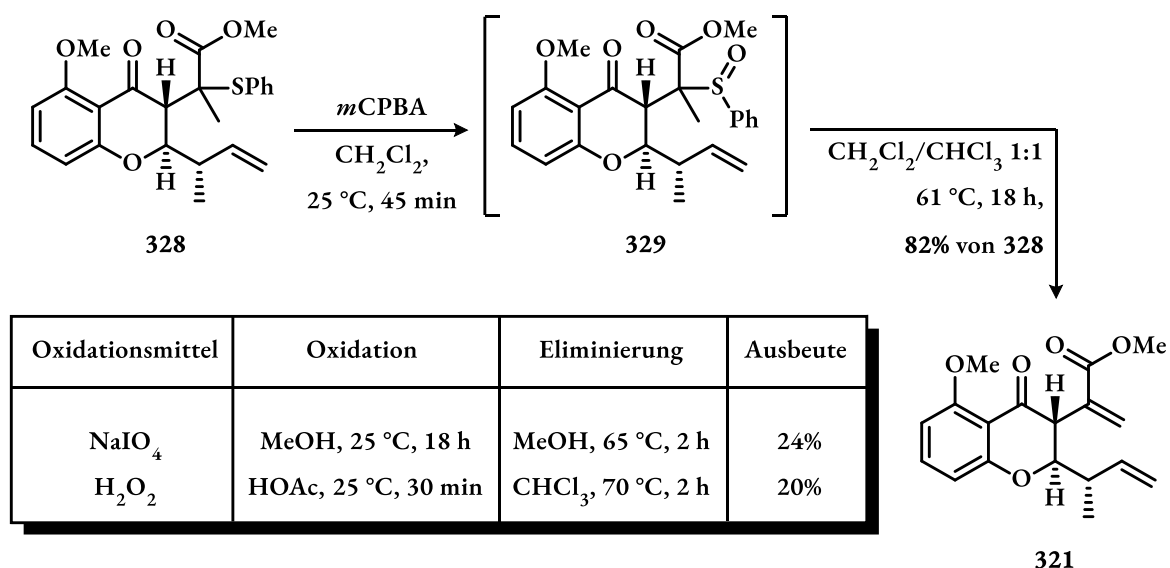


LEWIS-Säure	Äquivalente		Temperatur	Ausbeute 328
	LEWIS-Säure	326		
ZnBr ₂	1.00	2.00	25 °C	46% (+44% 315)
ZnBr ₂	0.75	2.00	25 °C	54% (+26% 315)
ZnBr ₂	0.50	2.00	25 °C	74% (+14% 315)
ZnBr ₂	0.25	2.00	25 °C	48% (+63% 315)
ZnBr ₂	0.50	1.50	25 °C	56% (+24% 315)
ZnBr ₂	0.50	1.00	25 °C	31% (+50% 315)
ZnBr ₂	0.50	2.00	0 °C	24% (+67% 315)
ZnBr ₂	0.50	2.00	-20 °C	0% (93% 315)
Ti(OiPr) ₄	0.50	2.00	0 °C	0% (82% 315)

Schema 82. Synthese des Chlorids 321 und Optimierung des Einsatzes in der Synthese.

Während FLEMING *et al.*^[136] die Oxidation des Thioethers zum Sulfoxid mit Natriumperiodat durchführten, konnte im Rahmen dieser Arbeit festgestellt werden, dass die Oxidation mit *m*CPBA wesentlich schneller selektiv zum Sulfoxid **329** abläuft (siehe Schema 83). Überoxidation zum Sulfon wurde nicht beobachtet. Neben *m*CPBA wurden auch die Literaturbedingungen von FLEMING *et al.*^[136] sowie H₂O₂ in Essigsäure^[137] untersucht. Beide Bedingungen lieferten ebenfalls Sulfoxid **329**, jedoch in wesentlich schlechteren Ausbeuten. Für die weitere Synthese wurde daher an *m*CPBA festgehalten.

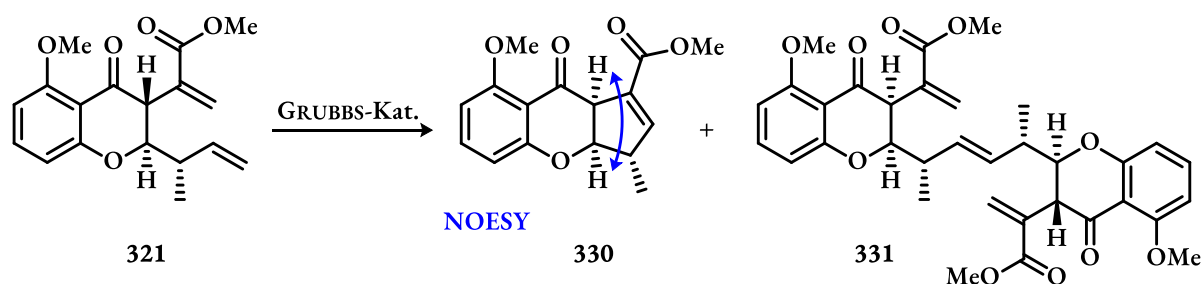
Die anschließende Eliminierung des Sulfoxids gelang unter erhöhten Temperaturen in Chloroform und erlaubte die *one-pot* Synthese des Acrylrests ausgehend vom Thioether **328** in einer Ausbeute von 82%.



Schema 83. Oxidation zum Sulfoxid und Eliminierung zum Acrylsäureester **321**.

Da nun sowohl Acrylester wie auch das terminale Olefin etabliert waren, sollte an dieser Stelle der Ringschluss via GRUBBS-Metathese (**321**→**330**) durchgeführt werden. Dafür wurden verschiedene gängige GRUBBS-Katalysatoren untersucht, von denen sich der GRUBBS-II- sowie der Umicore M2-GRUBBS-Katalysator als besonders effektiv in der Ringschlussmetathese hervortaten (siehe Schema 84). Mit dem GRUBBS-HOVEYDA-Katalysator wurde hingegen kein Umsatz beobachtet und der GRUBBS-I-Katalysator lieferte ausschließlich das Homokupplungsprodukt **331**.

Auch unter Einsatz des GRUBBS-II- und dem Umicore M2-Katalysators wurde jedoch Homokupplungs-Nebenprodukt beobachtet, weshalb die Metathese unter starker Verdünnung durchgeführt werden musste. Dies führte vor allem bei größeren Ansätzen zu einem problematischen Bedarf an großen Mengen trockenen Lösungsmittels. Da Niklas KLANGWART im Rahmen seiner Masterarbeit bereits zeigen konnte, dass der Umicore M2-Katalysator auch in ungetrockneten Lösungsmittel gute Ergebnisse liefert, wurde dieser für die weitere Synthese eingesetzt und die Reaktion in ungetrocknetem Dichlormethan durchgeführt.



GRUBBS-Kat.	Reaktionsbedingungen	Verdünnung	Ausbeute 330 (331)
GRUBBS I	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 1 d	0.003 M	0% (42%)
GRUBBS II	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 1 d	0.003 M	26% (20%)
HOVEYDA-GRUBBS	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 1 d	0.003 M	-
Umicore M2	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 1 d	0.003 M	44% (22%)
Umicore M2	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 2 d	0.003 M	60% (20%)
Umicore M2	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 2 d	0.001 M	86% (0%)
Umicore M2	DCE, 84 °C, 2 d	0.001 M	56% (0%)
Umicore M2	CH ₂ Cl ₂ , 80 °C MW, 4 h	0.001 M	21% (0%)

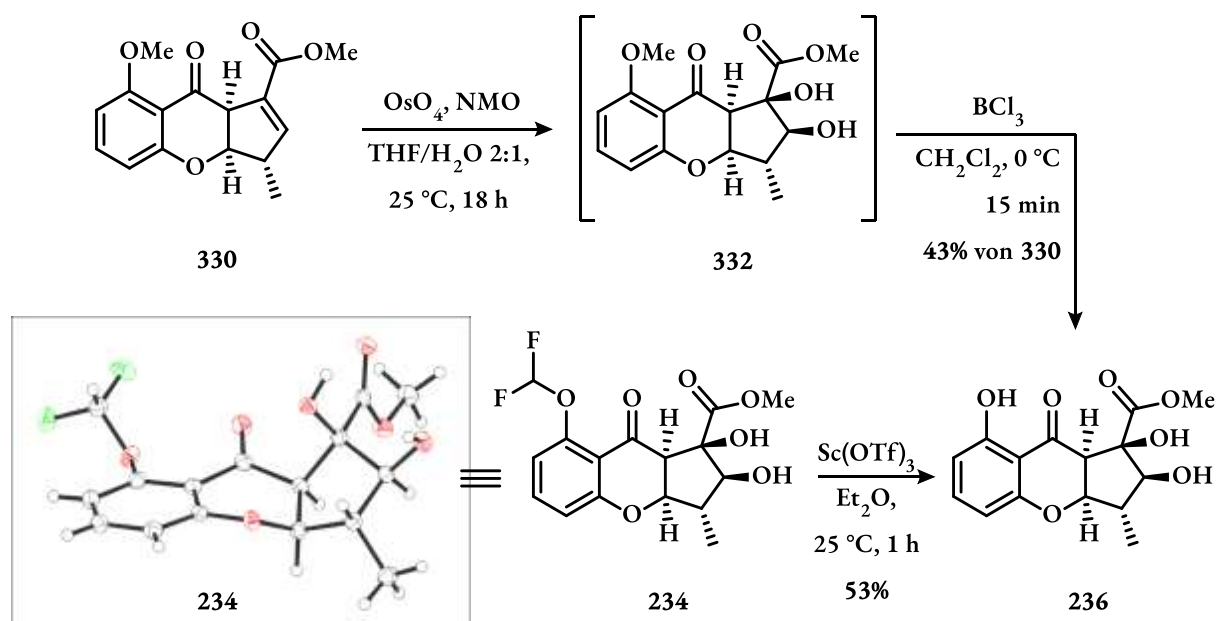
Schema 84. Screening der GRUBBS-Metathese.

Vollständiger Umsatz des Startmaterials **321** wurde unabhängig von der Ansatzgröße in allen Fällen frühestens nach 2 d Reaktionszeit beobachtet. Ein Wechsel auf höher siedende chlorierte Lösungsmittel und somit eine höhere Reaktionstemperatur führte hierbei ebenso wenig zu kürzeren Reaktionszeiten wie das Erhitzen in der Mikrowelle.

Ein NOESY-Experiment des isolierten Produktes **330** zeigte überraschenderweise ein Kreuzsignal zwischen den ursprünglich *trans*-konfigurierten Protonen an C2 und C3 (siehe Schema 84, blauer Pfeil). Da beide Protonen unter *trans*-Konfiguration räumlich weit voneinander getrennt vorliegen sollten, spricht dies für eine Epimerisierung zum *cis*-anellierten Tricyclus. Da eine Epimerisierung des Protons an C3 vor der GRUBBS-Metathese aufgrund der sterischen Abstoßung der beiden Seitenketten unwahrscheinlich ist, liegt es nahe dass das Stereozentrum in 3-Position nach der GRUBBS-Metathese vollständig zum stabileren *cis*-anellierten Produkt (**330**) epimerisiert.

Um die aus dem NOESY-Experiment interpretierte *cis*-anellierung auf chemischem Wege zu beweisen, sollte der α,β -ungesättigte Ester substratkontrolliert dihydroxiliert und entschützt werden. Ebenso sollte das *cis*-anellierte Intermediat **234** der Preussochromon D-Synthese (siehe Kapitel

B.3.4) entschützt werden, da dessen Stereochemie bereits durch Röntgenstrukturanalyse belegt wurde. Beide Moleküle sollten dieselbe Konfiguration aufweisen, sofern es zu einer *cis*-Epimerisierung während der GRUBBS-Metathese gekommen ist (siehe Schema 85). Die Dihydroxilierung (**330**→**332**) führte zum gewünschten Diol **332**, welches als einziges Diastereomer isoliert wurde. Die anschließende Entschätzung mit Bortrichlorid (**332**→**236**) lieferte dann wie bereits erwartet dasselbe freie Phenol wie die Entschätzung des Intermediats **234** (siehe Schema 82, unten). Die *cis*-Konfiguration und das Problem der Epimerisierung während der GRUBBS-Metathese waren somit belegt. Die Lösung des epimerisierungs-Problems wurde an Paul BELLER abgetreten, der die Synthese der *trans*-Preussochromone zu Ende führen soll.

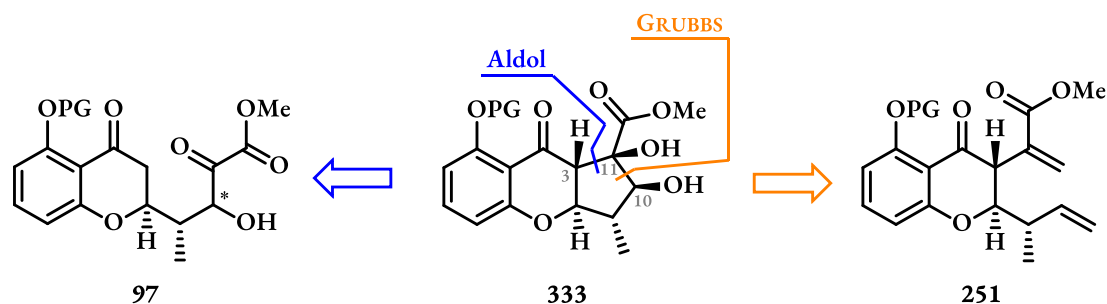


Schema 85. Strukturaufklärung des GRUBBS-Produkts **330** via Dihydroxilierung, Entschätzung und vergleich mit dem bereits bekannten Intermediat **236** der Preussochromon D Totalsynthese.

C.4 Stand der Forschung & Ausblick

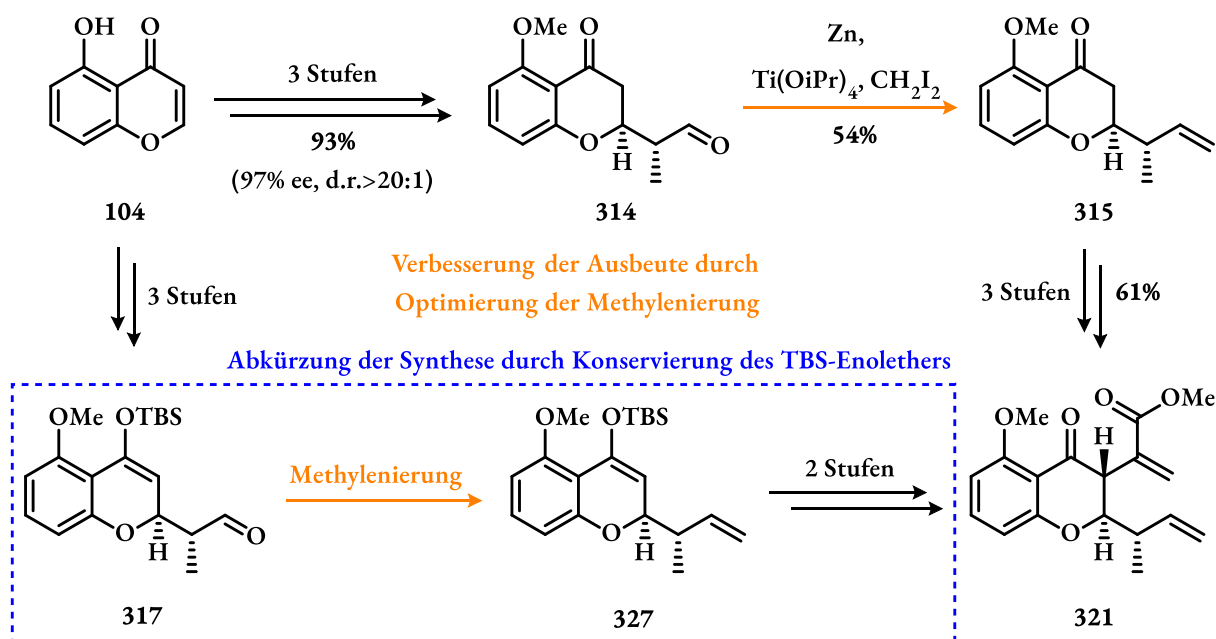
Die in dieser Arbeit durchgeführten Vorarbeiten zur Totalsynthese der *trans*-Preussochromone haben gezeigt, dass ein Aufbau des *trans*-anellierten 5-Rings durch einen retrosynthetischen Schnitt zwischen C3 und C11 problematisch ist (siehe Schema 86). Ebenso ist eine Epimerisierung des *cis*-Tricyclus‘ zum *trans*-Derivat unwahrscheinlich, da die *cis*-Konfiguration thermodynamisch begünstigt ist. Der Aufbau der *trans*-konfigurierten Stereozentren in 2- und 3-Position ist daher der vielversprechendste Ansatz für die Synthese der *trans*-Preussochromone E und F. Retrosynthetisch muss der Cyclopentanring zwischen C10 und C11 aufgebaut werden, wobei bislang ausschließlich

die GRUBBS-Metathese erfolgreiches Cyclisierungsprodukt lieferte. Dieser Ansatz ist daher am vielversprechendsten und sollte weiter verfolgt werden.



Schema 86. Retrosynthetischer Vergleich: 3,11- und 10,11-Schnitt.

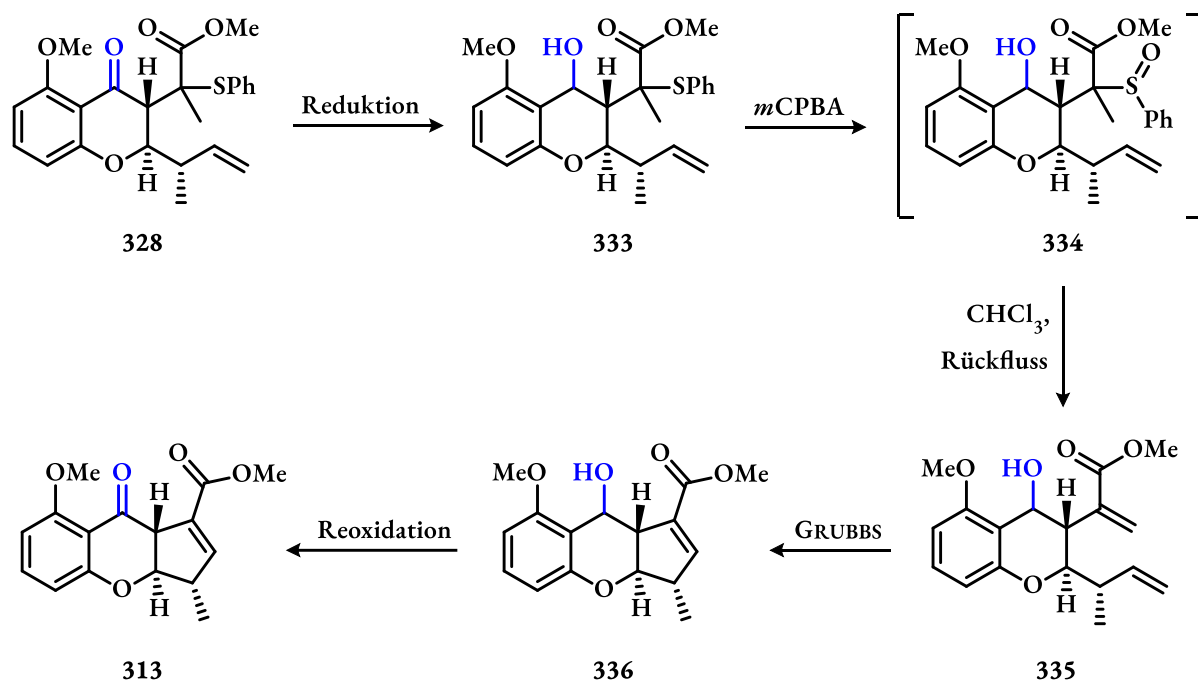
Der im Rahmen dieser Arbeit etablierte enantio- und diastereoselektive Zugang zu Acrylsäureester **321** über 7 Stufen ausgehend von Hydroxychromenon **104** sollte als Grundlage für weitere Forschung beibehalten werden, wobei die Methylenierung des Aldehyds **314** zum terminalen Alken **315** bislang den Flaschenhals der Synthese darstellt (siehe Schema 87, orange). Ein erweitertes *Screening* der Olefinierung wäre daher angebracht. Zudem kann untersucht werden ob der benzyliche TBS-Enolether nach der 1,4-Addition konserviert werden kann (**104**→**317**), um das benzyliche Keton zu maskieren und eine erneute Einführung des TBS-Enolethers auf späterer Stufe einzusparen (siehe Schema 87, blauer Kasten).



Schema 87. Überblick der bisherigen Acrylsäureester-Synthese und alternative Route unter konservierung des TBS-Enolethers nach der asymmetrischen 1,4-Addition.

Um eine Epimerisierung während der GRUBBS-Metathese zu verhindern, sollte erwogen werden, das benzyliche Keton nach Addition der C3-Seitenkette zu maskieren. Dazu könnte es als Acetal geschützt oder zum Alkohol reduziert und später reoxidiert werden (siehe Schema 88). Erste Untersuchungen zur Reduktion des benzylichen Ketons zeigten jedoch, dass der Acrylrest ebenfalls zur 1,4-Reduktion neigt, was sich als problematisch erweisen dürfte. Die Reduktion des Ketons sollte daher vor der Eliminierung zum Acrylrest auf Stufe des Thioethers stattfinden.

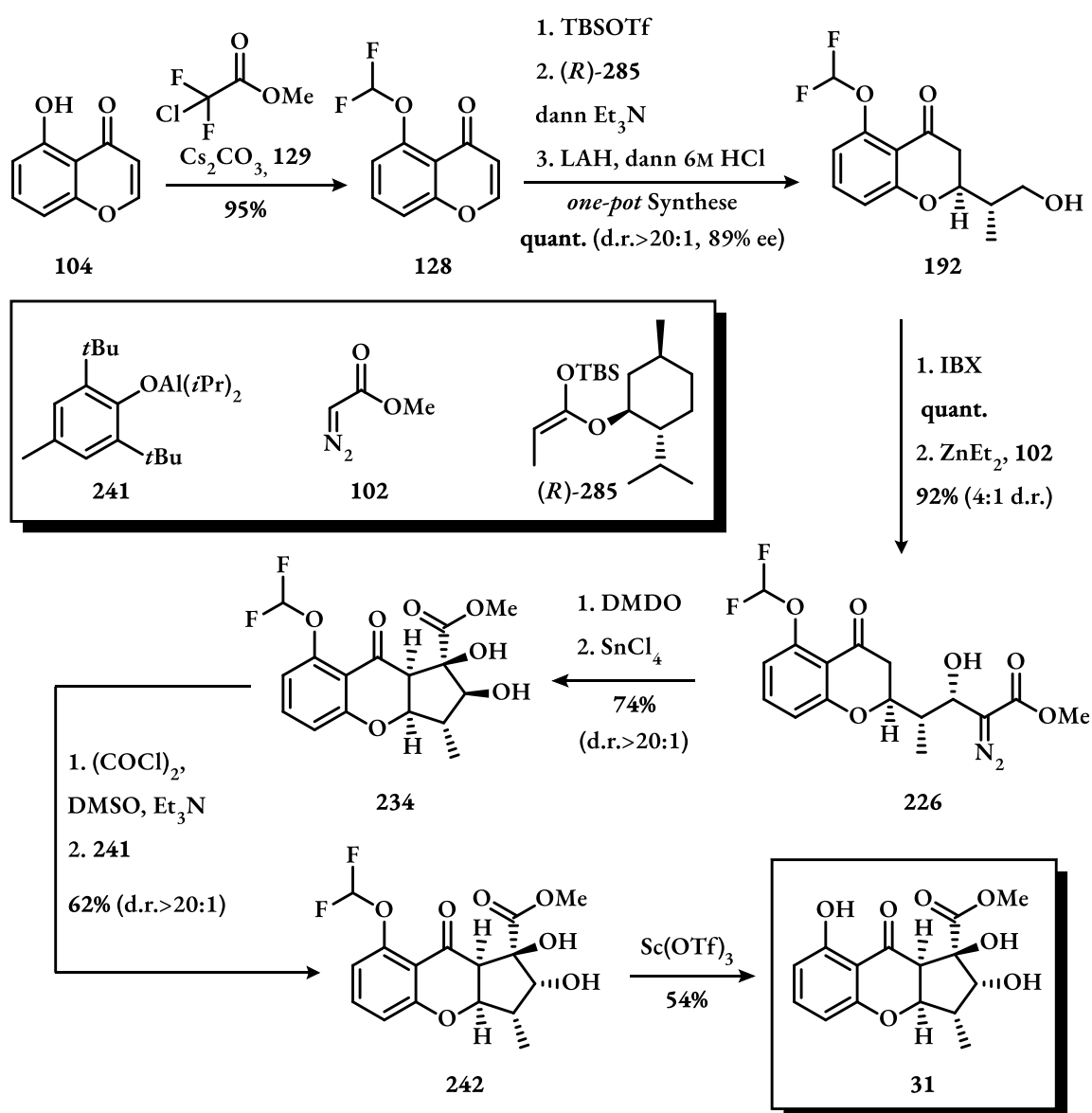
Eine Schützung oder Reduktion des benzylichen Ketons sollte zudem die Rigidität des 6-Rings herabsetzen, was die Flexibilität der Seitenketten in der GRUBBS-Metathese verbessern und somit die Reaktionszeit verringern dürfte.



Schema 88. Vermeidung der Epimerisierung durch Reduktion (oder Schützung) des benzylichen Ketons und Reoxidation nach der GRUBBS-Metathese.

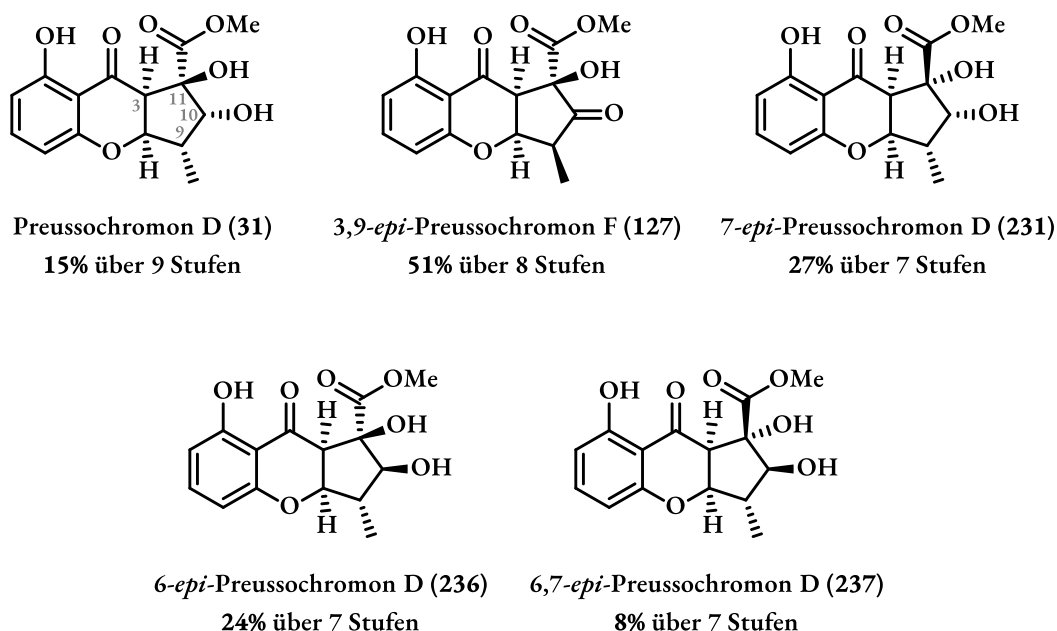
D Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte die erste enantioselektive Totalsynthese von Preussochromon D (**31**) entwickelt werden. Der Naturstoff (**31**) konnte dabei in einer Ausbeute von 15% über 9 Stufen isoliert werden (siehe Schema 89). Als Schlüsselschritt der Synthese wurde eine hochdiastereoselektive intramolekulare Aldoladdition zwischen einem benzylichen Keton und einem α -Keto- β -hydroxyester entwickelt (**226**→**234**). Die Analytik des synthetisierten Materials (**31**) stimmte mit der von CHE *et al.* berichteten^[14] überein und bestätigt dessen Strukturvorschlag.



Schema 89. Übersicht - Totalsynthese von Preussochromon D **31**.

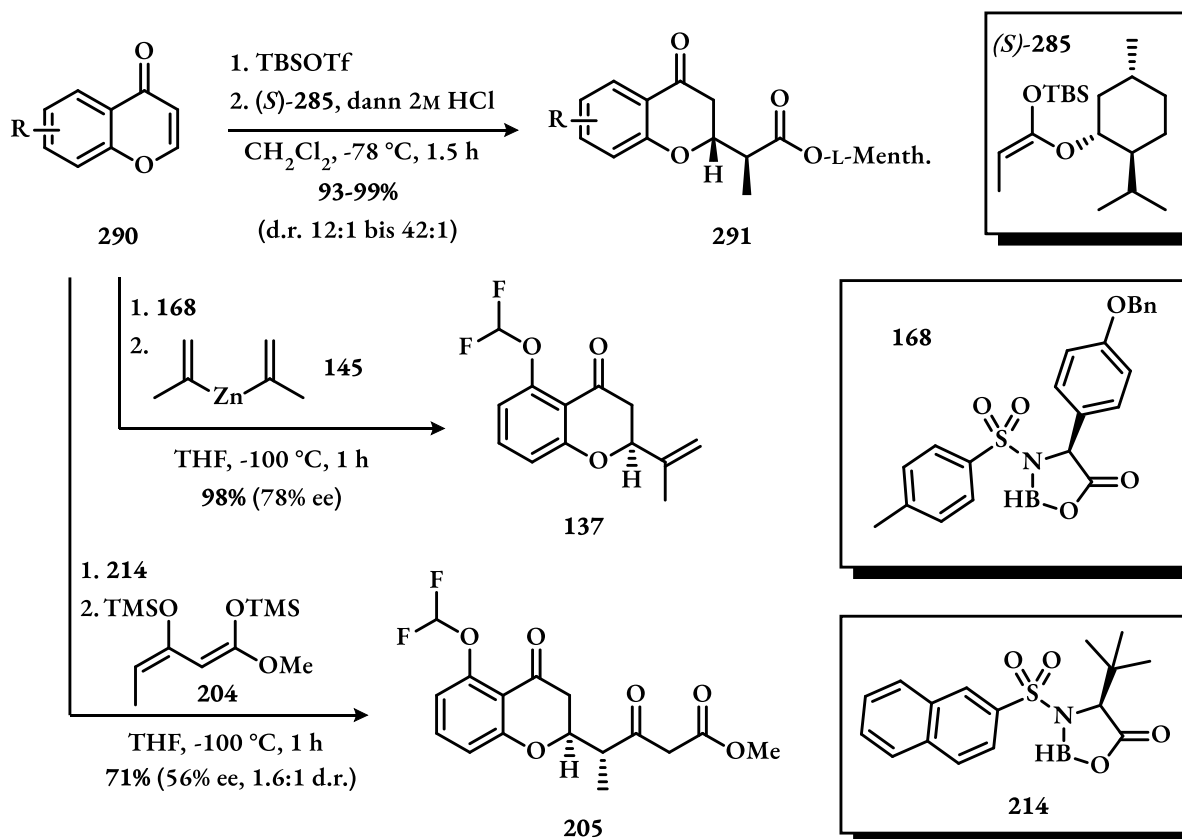
Neben dem Naturstoff konnten auf den untersuchten Syntheserouten auch vier zusätzliche Epimere der Preussochromone D (**31**) und E (**33**) dargestellt und charakterisiert werden (siehe Schema 90). Die Strukturaufklärung der Epimere erfolgte über Kristallstruktur-Analyse und NOESY-Experimente.



Schema 90. Übersicht der synthetisierten (*epi*)-Preussochromone mit Gesamtausbeuten und Zahl der jeweils benötigten Synthesestufen.

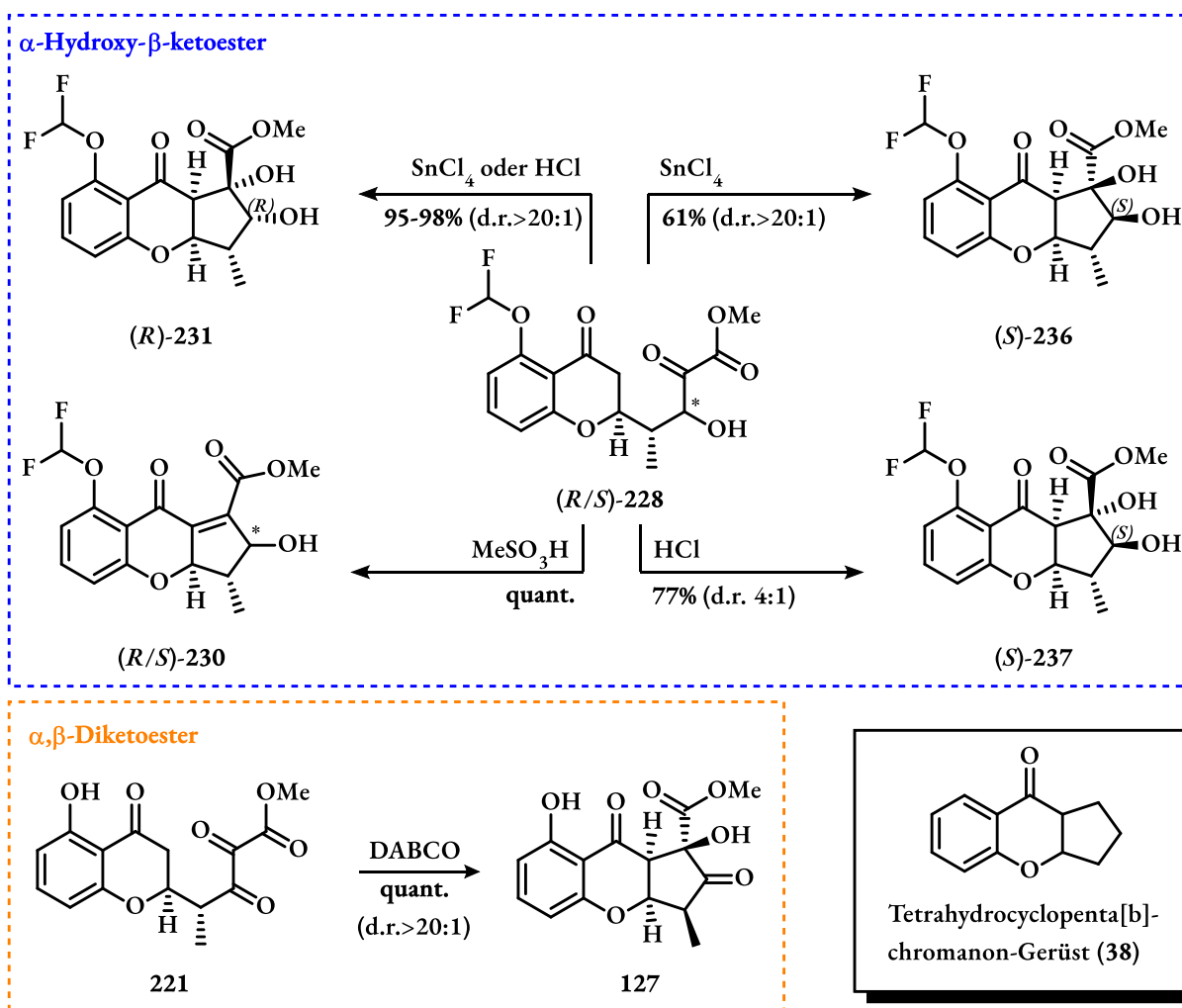
Um die enantioselektive Synthese der Tetrahydrocyclopenta[b]preussochromanone (**31-33**) zu ermöglichen, wurden drei asymmetrische 1,4-Additionen an Chromenone entwickelt (siehe Schema 91). Die KIYOOKA-LEWIS-Säure katalysierte Addition von Diisopropenylzink (**290**→**137**) stellt dabei die erste bekannte enantioselektive MICHAEL-Addition eines Alkenylnukleophils an ein Chromenon dar (siehe Schema 91, oben). Die Auxiliar-kontrollierte MUKAIYAMA-MICHAEL-Addition (**290**→**291**) stellt eine robustere Alternative zu den katalytischen Varianten von MATTSON^[47] und MANCHENO^[49] dar und erlaubt erstmals den Einsatz α -mono-substituierter Silylketenacetale (**285**) mit guten Diastereoselektivitäten (siehe Schema 91, mitte).

Die stereoselektive Addition von Bissilylenolethern unter Einfluss chiraler Oxazaborolidinone lieferte hingegen nur moderate Enantiomerenüberschüsse, stellte aber die kürzeste Route zur Synthese von Preussochromon D (**31**) dar (siehe Schema 91, unten).



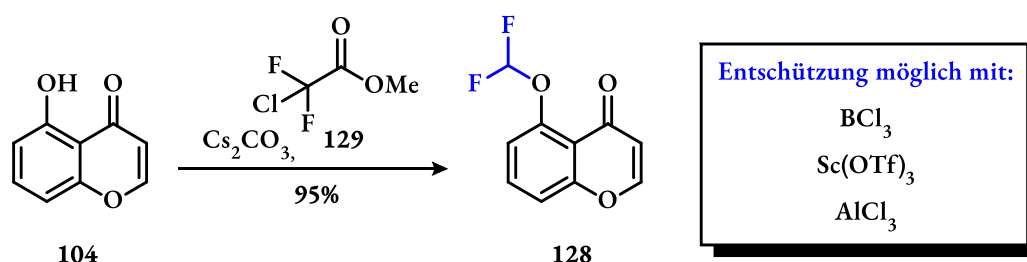
Schema 91. In dieser Arbeit entwickelte asymmetrische 1,4-Addition von Silylketenacetalen, Bissilylenolethern und Zinkorganyle an Chromenone.

Im Zuge der Totalsynthese von Preussochromon D (**31**) konnten zudem mehrere hochdiastereoselektive intramolekulare Aldol-Additionen und Aldol-Kondensationen von Chromanonen an α,β -Diketoestern (Schema 92, oranger Kasten) sowie α -Keto- β -hydroxyestern (Schema 92, blauer Kasten) entwickelt werden. Dies erlaubt die stereoselektive Synthese verschiedener hochsubstituierter Tetrahydrocyclopenta[b]chromanone (**38**) und stellt im Vergleich zu den bereits in der Literatur etablierten Zugängen (siehe Kapitel A.3) eine leicht modifizierbare und breit anwendbare Synthesestrategie dar.



Schema 92. In dieser Arbeit entwickelte Aldol-basierte Syntheserouten von hochsubstituierten Tetrahydrocyclopenta[b]chromanonen.

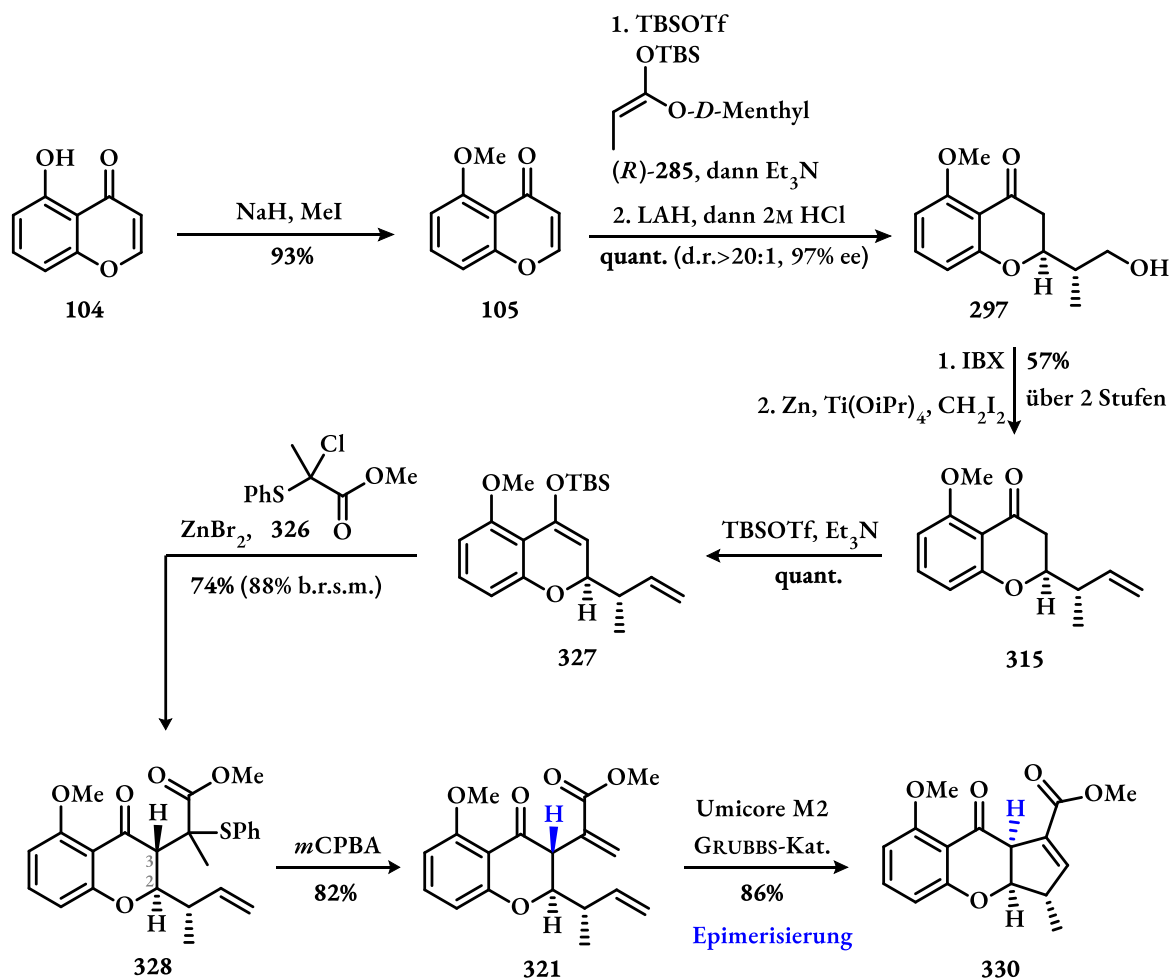
Weiterhin konnte die Difluormethylgruppe als elektronenarme Schutzgruppe für Phenole etabliert werden. Zudem wurden verschiedene Reaktionsbedingungen identifiziert, um diese unter milden Bedingungen zu spalten (siehe Schema 93).



Schema 93. Schützung mit der in dieser Arbeit als Schutzgruppe etablierten Difluormethyl-Gruppe sowie verschiedene Optionen zur late-stage Entschützung.

Neben der Totalsynthese von Preussochromon D (31) wurden auch erste Beiträge zur Totalsynthese der *trans*-Preussochromone E (32) und F (33) geleistet (siehe Schema 94). Die Einstellung der *trans*-Konfiguration an C2 und C3 gelang substratkontrolliert durch die Einführung einer Seitenkette in

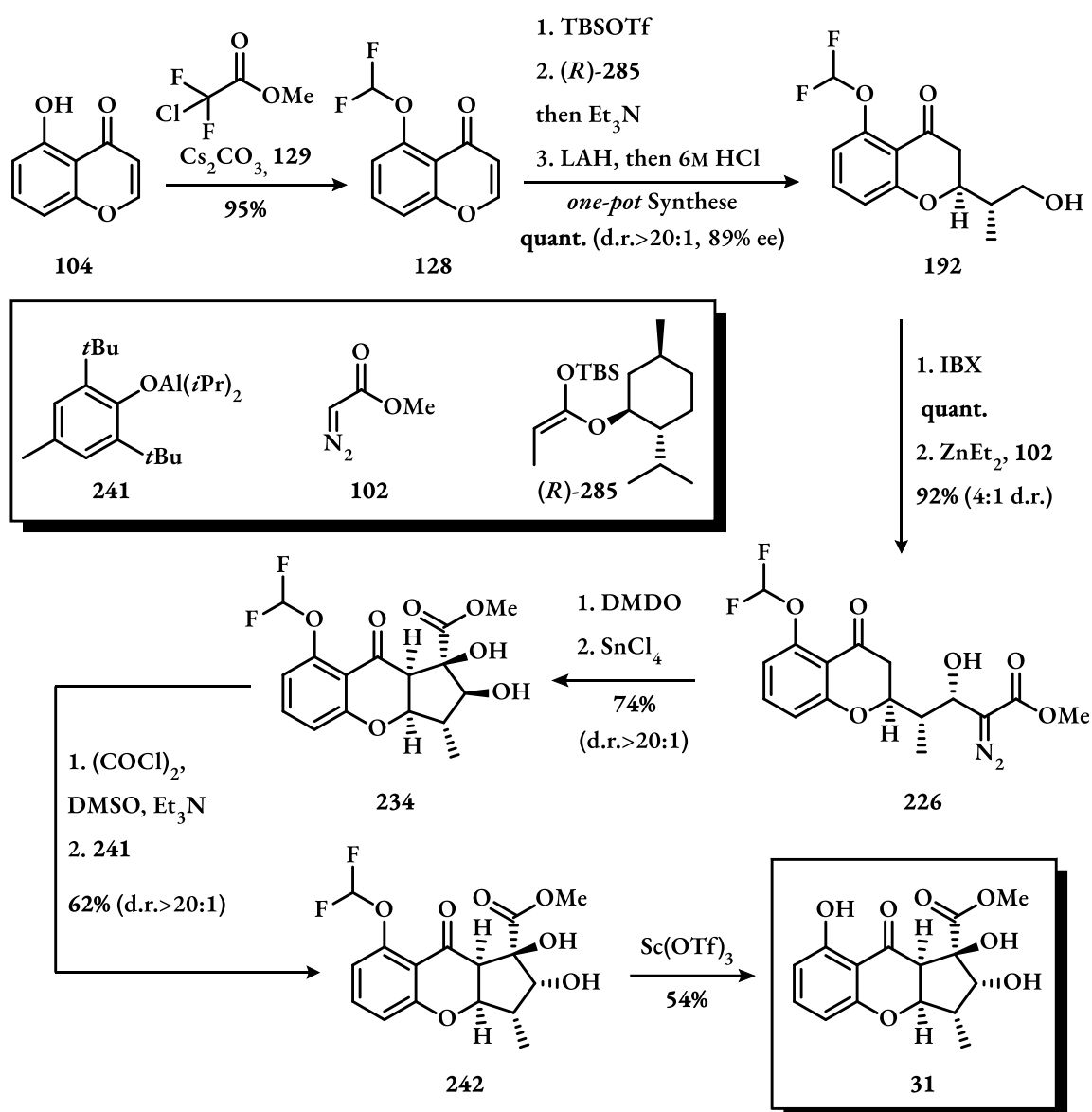
α -Position des benzylichen Ketons. Die Verknüpfung der 2- und der 3-Seitenketten via REFORMATZKI-Reaktion oder Olefinierung gelang jedoch nicht. Der Ringschluss via GRUBBS-Metathese hingegen gelang, führte jedoch im Verlauf der Metathese zur Epimerisierung des benzylichen α -Stereozenentrums (**321**→**330**). Weitere Studien dieser Route wurden aus zeitlichen Gründen an Paul BELLER abgetreten, der die Totalsynthese der *trans*-Preussochromone (**32,33**) abschließen soll.



Schema 94. In dieser Arbeit geleistete Vorarbeit zur Synthese *trans*-konfigurierter Tetrahydrocyclopenta[*b*]chromanon

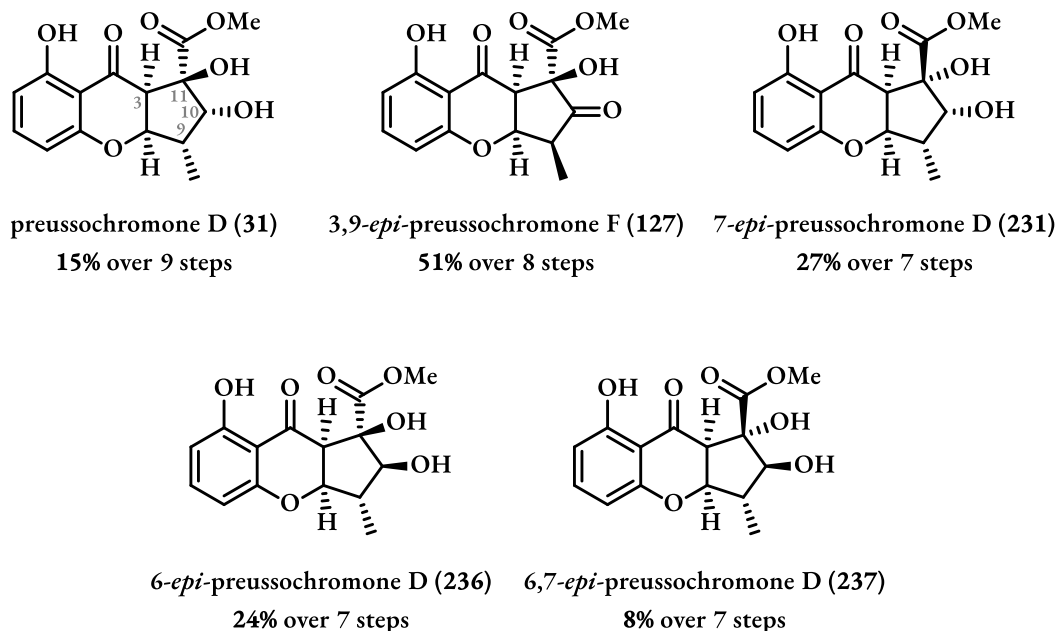
D Summary

In this work, the first enantioselective total synthesis of preussochromone D (**31**) was developed, yielding the preussochromone (**31**) in 15% overall yield over 9 steps (see scheme 95). Key step of the synthesis was a highly diastereoselective intramolecular aldol reaction between a benzylic keton and an α -keto- β -hydroxyester moiety (**226**→**234**). The analytical data obtained from the synthetic sample of **31** matched the data reported by CHE *et al.* and confirms their postulated structure of **31**.



Scheme 95. Overview – Total synthesis of preussochromone D (**31**).

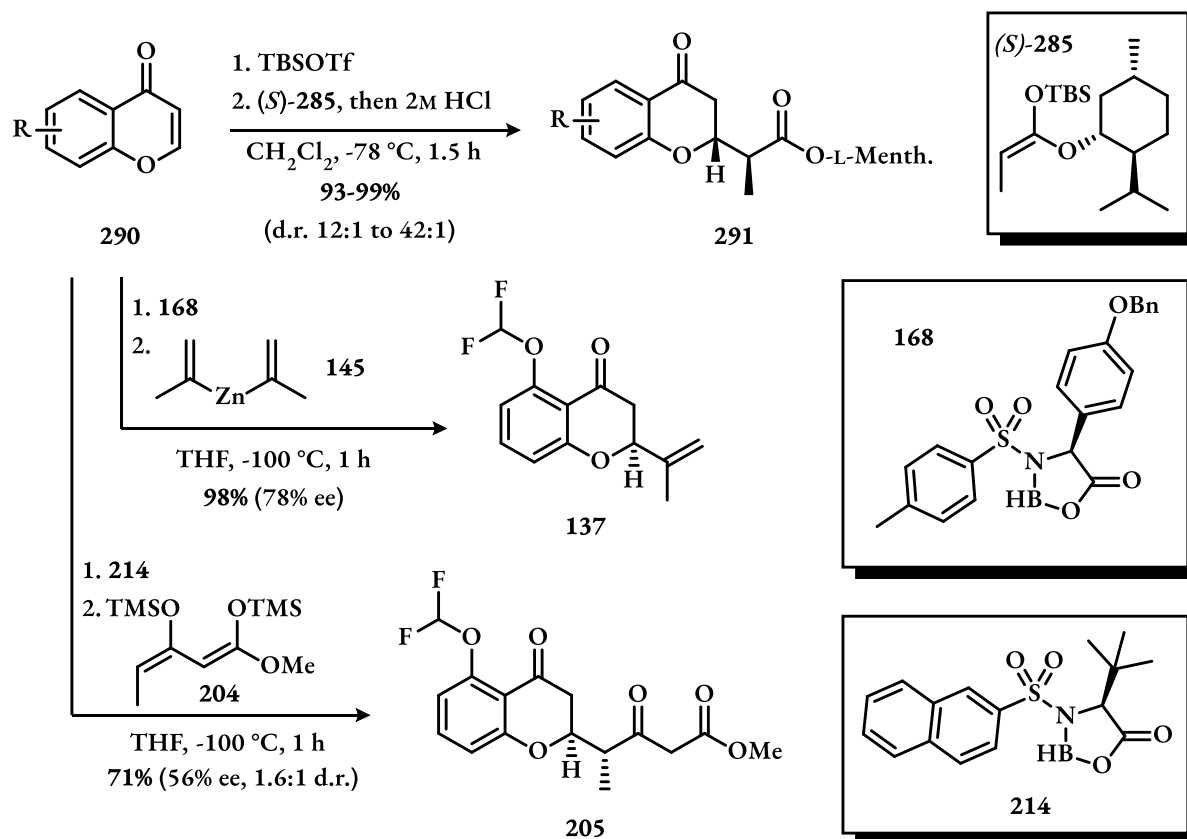
Besides the natural product **31**, four additional epimers of Preussochromone D (**31**) and F (**33**) were synthesized and fully characterized (scheme 96). Their structures were clarified by NOESY experiments and X-ray crystal structures.



Scheme 96. Overview of synthesized (*epi*)-preussochromones with their overall yields and longest linear sequence.

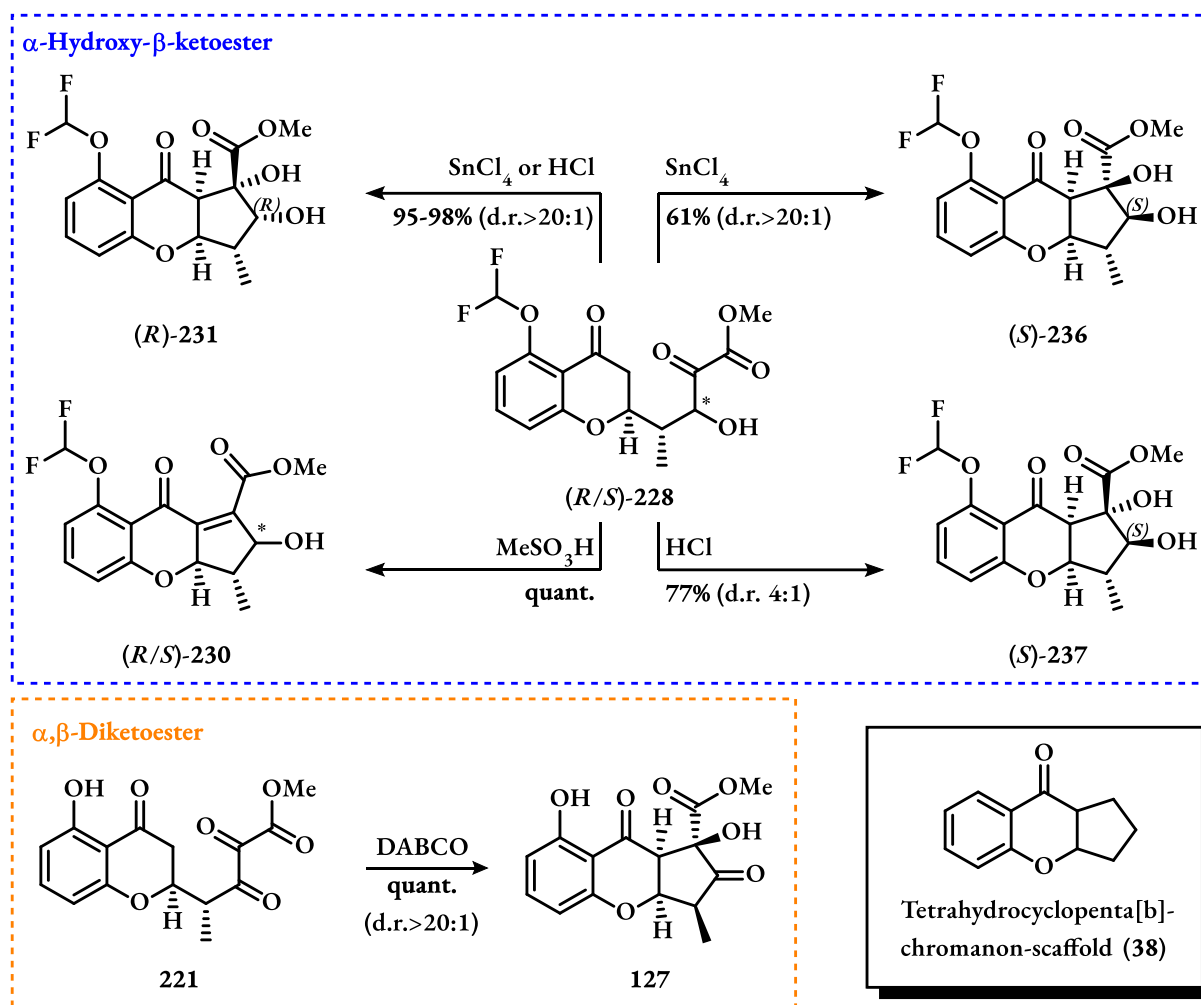
To facilitate an enantioselective synthesis of the tetrahydrocyclopenta[b]preussochromanones (**31**-**33**), three novel conjugate additions for chromones were developed (scheme 97). To this day, the KIYOOKA LEWIS acid mediated addition of diisopropenylzinc (**290**→**137**) represents the first enantioselective conjugate addition of an alkenyle nucleophile to a chromone. The auxiliary controlled MUKAIYAMA-MICHAEL reaction (**290**→**291**) proved to be a more robust alternative to the known catalytic systems of MATTSON^[47] and MANCHENO^[49] and allowed the application of novel α -monosubstituted silyl ketene acetals (**285**) in good diastereoselectivity.

The stereoselective conjugate addition of bissilyl enol ethers mediated by chiral oxazaborolidinones showed only moderate enantioselectivities, but marked the shortest reaction sequence towards the total synthesis of preussochromone D (**31**).



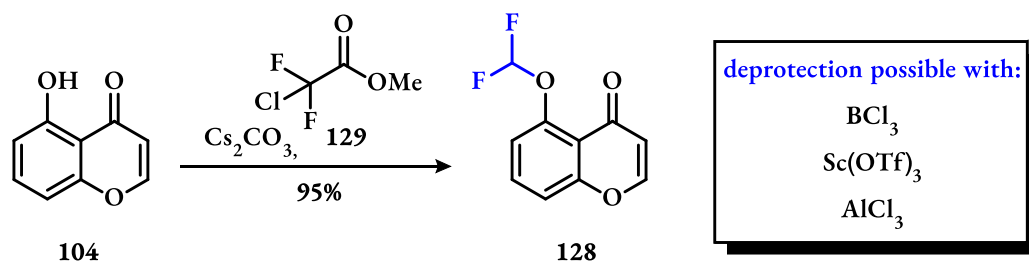
Scheme 97. Auxiliary- and chiral LEWIS acid mediated conjugate additions to chromenones developed in this work.

During the total synthesis of Preussochomone D (**31**), multiple highly diastereoselective intramolecular aldol additions and aldol condensations of chromanones to α,β -diketo esters (scheme 98, orange square) and α -keto- β -hydroxy esters (scheme 98, blue square) were developed. These implementations allow the stereoselective synthesis of different, highly substituted tetrahydrocyclopenta[b]chromanones (**38**) and represent a modular synthetic strategy as compared to those known in literature (see chapter A.3).



Scheme 98. Aldol based synthetic routes of highly substituted tetrahydrocyclopenta[b]chromanones developed in this work.

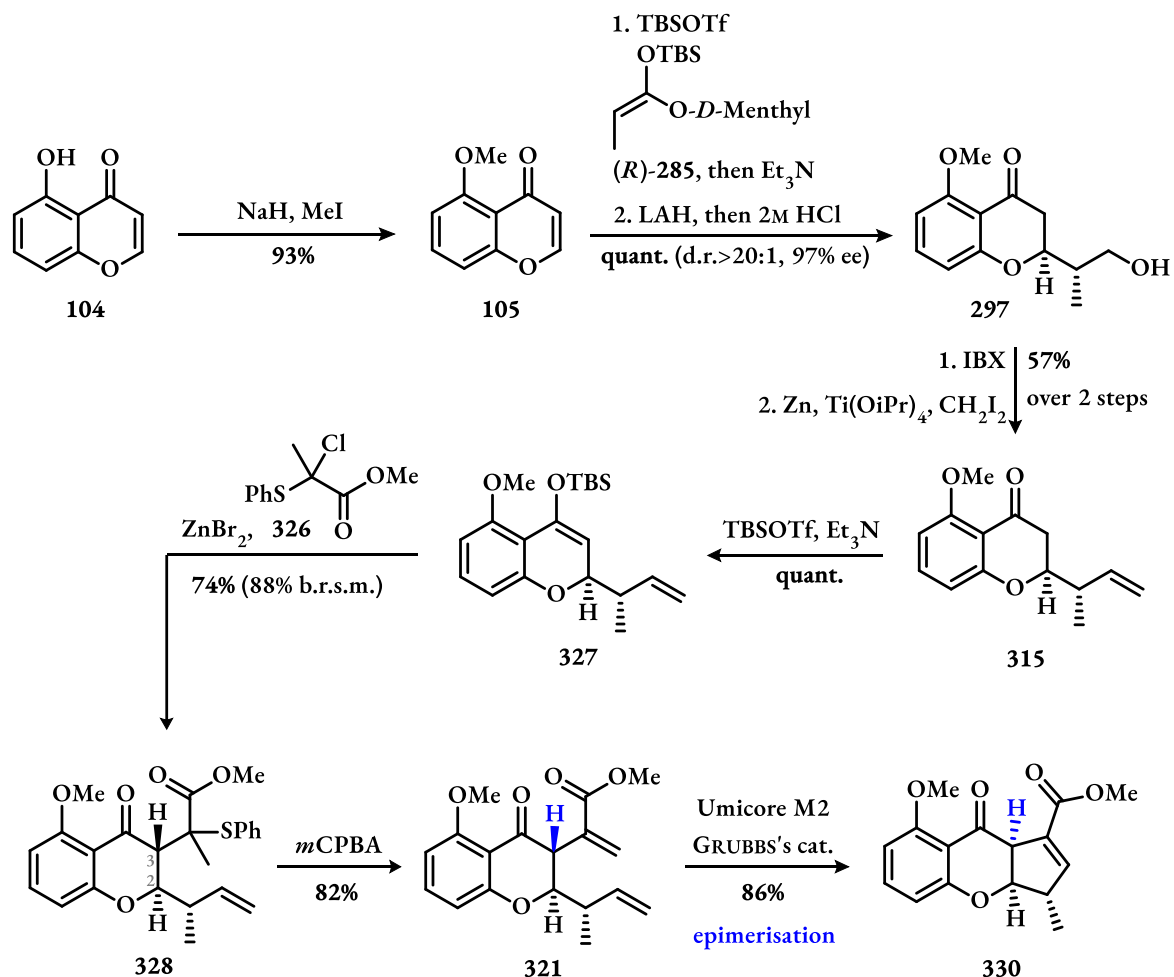
Moreover, this work marks the first employment of the difluoromethyl group as protecting group for phenols in organic synthesis. This includes three different methods for mild cleavage of the ether which were developed in this work (see scheme 99).



Scheme 99. Protection of the free phenol with the difluoromethyl ether and possibilities to cleave the ether developed in this work.

Besides the total synthesis of preussochromone D (**31**), first steps towards the total synthesis of preussochromone E (**32**) and F (**33**) were made (see scheme 100). The *trans*-configuration of C2 and C3 were established by substrate controlled addition of a sidechain in α -position of the benzylic ketone. The cyclization of the C2- and C3-sidechains via REFORMATZKI- or olefination-reactions

failed. However, a ring-closing metathesis with GRUBBS's catalyst delivered the desired 5-membered ring, but was accompanied by epimerization of the benzylic α -stereocenter (**321**→**330**). Further studies towards the total synthesis of the *trans*-preussochromone E (**32**) and F (**33**) were handed over to Paul BELLER.



Scheme 100. First steps towards the total synthesis of the *trans*-configured tetrahydropenta[*b*]chromanones **32** and **33**.

E Experimental Section

Most of this experimental section has been previously published. It is reproduced here for reference.

E.1 Methods and Materials

All **non-aqueous reactions** were carried out using oven-dried glassware under argon atmosphere unless noted otherwise. All solvents were distilled by rotary evaporation. Solvents for non-aqueous reactions were dried as follows prior to use, unless noted otherwise: THF was dried with KOH and subsequently distilled from sodium/benzophenone or Solvona®. CH₂Cl₂ and acetonitrile were distilled from CaH₂. MeOH was distilled from Mg-turnings. Toluene was dried with Solvona® und distilled from it. All commercially available reagents and reactants were used without purification unless otherwise noted.

Reactions were monitored by **thin layer chromatography** (TLC) using Merck silica gel 60 F₂₄₅ plates and visualized by fluorescence quenching under UV-light (254, 365 nm). In addition, TLC-plates were stained using a cerium sulfate/phosphomolybdic acid stain. **Chromatographic purification** of products was performed on Merck silica gel 60 (230 – 400 mesh) unless otherwise noted by application of positive pressure. Concentration under reduced pressure was performed by rotary evaporation at 40 °C and by exposing to high vacuum at room temperature if necessary.

NMR spectra were recorded on a Bruker AV II 300 MHz, AV III 500 MHz, HD 300 MHz or AV III HD 500 MHz spectrometer at room temperature. Chemical shifts are reported in ppm with the solvent resonance as internal standard. Signal patterns are reported based on appearance as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet.

Mass spectra were recorded by the mass service department of the Philipps-Universität Marburg. HR-ESI and APCI mass spectra were acquired with an LTQ-FT Ultra mass spectrometer (Thermo Fischer Scientific). The resolution was set to 100.000. CI mass spectra were recorded on an AccuTOF GCv (JEOL)

IR spectra were recorded on a Bruker IFS 200 spectrometer. The absorption bands are given in wave numbers (cm⁻¹), intensities are reported as follows: s = strong, m = medium, w = weak.

Emission and UV/VIS spectra were recorded on a SpectraMax M5 (Molecular Devices). Spectral bandwidth: 9 nm (excitation), 15 nm (emission). Emission spectra of lamps and LEDs were recorded on a Tidas MCS/100-3, J&M Analytik AG, 200 – 1024 nm.

Room temperature was 24 – 26 °C.

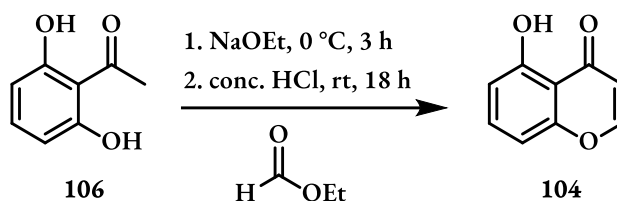
Melting points were determined on a Mettler Toledo MP70 using one end closed capillary tubes.

Optical rotations were determined at 20 °C for the Na-D wavelength (589 nm) with a Krüss P8000 T polarimeter.

Atom numbering was assigned according to the numbering used in the work of CHE *et al.*^[14] All non-chromon-based substrates were numbered according to the IUPAC rules.

E.2 Synthetic procedures Preussochromone D

E.2.1 5-Hydroxy-4*H*-chromen-4-one (**106**)

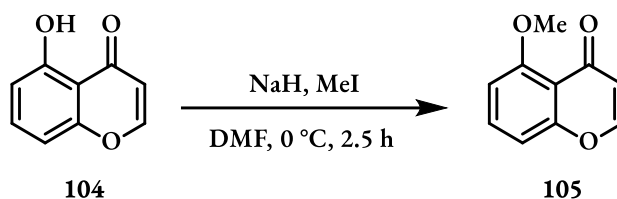


106 [152.15]	1.00 equiv.	329 mmol	50.0 g
NaOEt [68.05]	4.15 equiv.	1.37 mol	93.0 g
Ethyl formate [74.08] $\rho = 0.917$	4.31 equiv.	1.42 mol	1055 ml
HCl [36.46] (36% w/w)			550 ml

To a solution of dihydroxy acetophenone **106** (50.0 g, 329 mmol, 1.00 equiv.) in ethyl formate (1.15 L) was added sodium ethoxide (93.0 g, 1367 mmol, 4.15 equiv.) at 0 °C. The solution was stirred at room temperature for 3 h, re-cooled to 0 °C and methanol (170 mL) was added slowly. After 15 min, conc. hydrochloric acid (550 mL) was added and the reaction was stirred over night at room temperature. Water was added until all solids were dissolved and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (5x300 mL). The combined extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain 5-hydroxy-4*H*-chromen-4-one **104** (49.3 g, 304 mmol, 92%) as yellow powder.

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 12.40 (s, 1H, 1-OH), 7.83 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, 5a-H), 7.52 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 3-H), 6.89 (dd, 1H, *J* = 0.6 Hz, 8.4 Hz, 4-H), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, 2-H), 6.28 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, 7a-H) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[57]

E.2.2 5-Methoxy-4*H*-chromen-4-one (**105**)

104 [162.14]	1.00 equiv.	227 mmol	40.0 g
NaH [23.99] (60%/Mineral oil)	1.50 equiv.	341 mmol	13.6 g
MeI [141.94] $\rho = 2.28$	1.20 equiv.	273 mmol	17.0 ml

Sodium hydride (60% on mineral oil; 13.6 g, 341 mmol, 1.50 equiv.) was added portionwise to a solution of Hydroxychromone **104** (40.0 g, 227 mmol, 1.00 equiv.) in dry dimethylformamide (1 l). The slurry was stirred for 30 min before iodomethane (17.0 ml, 273 mmol, 1.20 equiv.) was added. After 5 h of stirring at room temperature, 25 % ammonium hydroxide solution (20 ml) was added and all volatiles were removed under reduced pressure (high vacuum). The remnants were purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1→1:1) to afford pure **105** (55.9 g, 317 mmol, 93%) as pale yellow solid.

TLC: $R_f = 0.11$ (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1).

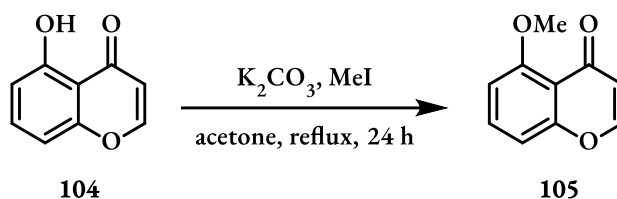
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 7.66 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 5a-H), 7.52 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, 3-H), 6.99 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 4-H), 6.79 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, 2-H), 6.22 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 7a-H), 3.96 (s, 3H, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ = 177.4 (8-C), 160.0 (4a-C), 158.7 (3-C), 153.2 (5a-C), 133.8 (3-C), 115.8 (8a-C), 114.8 (7a-C), 110.3 (4-C), 106.6 (2-C), 56.6 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₀H₈O₃Na: 199.0366, found: 199.0365.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 3009 (w), 2933 (w), 2843 (w), 1637 (s), 1599 (m), 1570 (w), 1469 (s), 1401 (m), 1352 (m), 1286 (w), 1263 (s), 1236 (w), 1213 (w), 1189 (w), 1109 (w), 1084 (w), 1064 (s), 1014 (m), 942 (m), 832 (s), 793 (m), 754 (s), 683 (w), 667 (w), 544 (w), 518 (m), 470 (m), 427 (w) cm⁻¹.

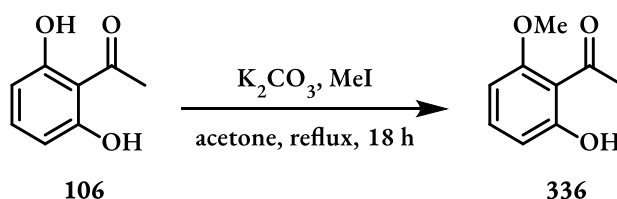
m.p.: 73.0 °C (CHCl₃).

E.2.3 5-Methoxy-4*H*-chromen-4-one (**105**)

104 [162.14]	1.00 equiv.	6.17 mmol	1.00 g
K_2CO_3 [138.21]	2.00 equiv.	12.3 mmol	1.71 g
MeI [141.94] $\rho = 2.28$	1.50 equiv.	9.26 mmol	0.58 ml

Potassium carbonate (1.71 g, 12.3 mmol, 2.00 equiv.) was added in one portion to a solution of 5-hydroxy-4*H*-chromen-4-one (**104**) (1.00 g, 6.17 mmol, 1.00 equiv.) in acetone (100 mL) and heated under reflux for 30 min. Iodomethane (0.58 mL, 9.26 mmol, 1.50 equiv.) was added and the reaction was stirred under reflux for 24 h. 10% ammonium hydroxide solution (5 mL) was added, followed by water (100 mL). The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3x100 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane, ethyl acetate 1:1) to obtain 5-methoxy-4*H*-chromen-4-one (**105**) (870 mg, 4.94 mmol, 80%) as yellow powder.

For analytical data see section E.2.2.

E.2.4 1-(2-Hydroxy-6-methoxyphenyl)ethan-1-one (**336**)

106 [152.15]	1.00 equiv.	65.5 mmol	9.97 g
K_2CO_3 [138.20]	1.00 equiv.	65.5 mmol	9.06 g
MeI [141.94] $\rho = 2.28$	1.00 equiv.	65.5 mmol	4.07 ml

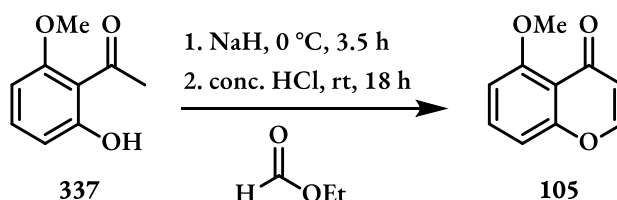
To a solution of 2,6-dihydroxyacetophenone **106** (9.97 g, 65.5 mmol, 1.00 equiv.) in dry acetone (70 mL), potassium carbonate (9.06 g, 65.5 mmol, 1.00 equiv.) and iodomethane (4.07 mL, 65.5 mmol, 1.00 equiv.) were added successively. The resulting suspension was heated to 60 °C and stirred over night. All volatile components were removed under reduced pressure and the residue was

dissolved in 500 mL of water. The aqueous solution was extracted with dichloromethane (4x250 mL) and the combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 20:1). Compound **336** was obtained as yellow solid (9.35 g, 56.3 mmol, 86%).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 13.24 (s, 1H, 5-OH), 7.34 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 3-H), 6.57 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, 0.9 Hz, 2-H), 6.39 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, 4-H), 3.90 (s, 3H, 9-H₃), 2.68 (s, 3H, 8-H₃) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[57]

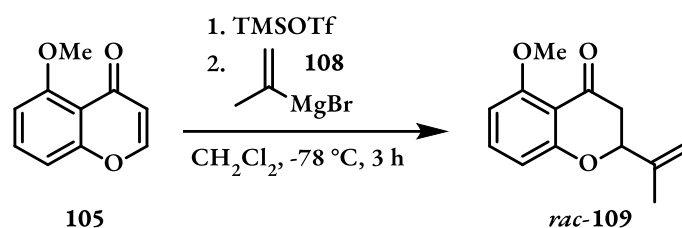
E.2.5 5-Methoxy-4*H*-chromen-4-one (**105**)



337 [166.18]	1.00 equiv.	56.3 mmol	9.35 g
NaH [23.99] (60%/mineral oil)	6.00 equiv.	338 mmol	13.5 g
Ethyl formate [74.08]			460 ml
HCl [36.46] (36% w/w)			89.0 ml

Sodium hydride (13.5 g, 338 mmol, 6.00 equiv.) was added in 4 portions to a solution of compound **336** (9.35 g, 56.3 mmol, 1.00 equiv.) in ethyl formate (460 mL) over a period of 2 h at 0 °C. After complete addition, the resulting suspension was stirred for further 1.5 h and then quenched cautiously with 27.0 mL of methanol. 89.0 mL of hydrochloric acid were added slowly and the suspension was stirred over night at room temperature. 300 mL of water were added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x200 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain 5-methoxy-4*H*-chromen-4-one **105** (9.25 g, 52.5 mmol, 93%) as yellow solid.

For analytical data see section E.2.2.

E.2.6 5-Methoxy-2-(prop-1-en-2-yl)chroman-4-one (*rac*-**109**)

105 [176.17]	1.00 equiv.	28.4 mmol	5.00 g
TMSOTf [222.26] $\rho = 1.228$	1.50 equiv.	42.6 mmol	7.71 ml
108 (0.5M/ THF)	1.06 equiv.	30.0 mmol	60.0 ml

Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (7.71 mL, 42.6 mmol, 1.50 equiv.) was added to a solution of 5-methoxy-4*H*-chromen-4-one **105** (5.00 g, 28.4 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (250 mL) and stirred for 10 min at room temperature. The resulting red solution was cooled to -78 °C and isopropenylmagnesium bromide solution (**108**, 60.0 mL, 30.0 mmol, 1.06 equiv.) was added over a period of 3 h via syringe pump. Sat. sodium bicarbonate solution (100 ml) was added and the suspension was allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x200 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain racemic alkene **109** as yellow solid (5.05 g, 23.1 mmol, 81%).

TLC: $R_f = 0.26$ (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.37 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, 3-H), 6.61 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 4-H), 6.51 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, 2-H), 5.14 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz, 6a-H), 5.03 (s, 1H, 6b-H), 4.81 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 5a-H), 3.91 (3H, s, 10-H₃), 2.86 (1H, dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 12.4$ Hz, 7a-Ha), 2.71 (1H, dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 7a-Hb), 1.85 (3H, s, 9-H₃) ppm.

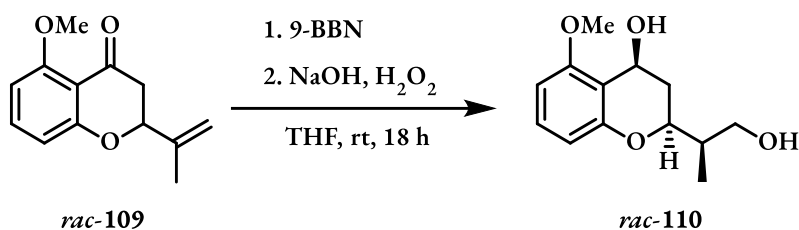
¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 191.0 (8-C), 163.2 (4a-C), 160.8 (1-C), 142.2 (5-C), 136.0 (3-C), 113.9 (6-C), 111.5 (8a-C), 110.3 (4-C), 104.0 (2-C), 80.1 (5a-C), 56.3 (10-C), 43.2 (7a-C), 18.4 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₃H₁₄O₃Na: 241.0835, found: 241.0835.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3076 (w), 3017 (w), 2970 (w), 2943 (w), 2919 (w), 2841 (w), 1683 (m), 1597 (s), 1572 (m), 1468 (s), 1435 (w), 1379 (w), 1355 (w), 1327 (m), 1280 (w), 1250 (s), 1222 (w), 1185 (w), 1101 (w), 1075 (s), 1041 (w), 995 (w), 944 (w), 909 (w), 887 (m), 789 (s), 739 (m), 693 (w), 655 (w), 596 (m), 579 (w), 561 (w), 489 (s), 463 (w), 424 (w) cm^{-1} .

m.p.: 48.0 °C (CHCl_3).

E.2.7 2-(1-Hydroxypropan-2-yl)-5-methoxychroman-4-ol (110)



109 [218.25]	1.00 equiv.	3.83 mmol	836 mg
9-BBN (0.5M/THF)	4.00 equiv.	15.3 mmol	30.6 ml
NaOH (3M/aq.)	5.00 equiv.	19.2 mmol	6.40 ml
H₂O₂ (30% w/w)			6.40 ml

9-Borabicyclo(3.3.1)nonane-solution (30.6 mL, 19.2 mmol, 4.00 equiv.) was added to a solution of alkene 109 (836 mg, 3.83 mmol, 1.00 equiv.) in tetrahydrofuran (42.0 mL). The colourless solution was stirred over night at room temperature, then sodium hydroxide- (6.40 mL, 19.2 mmol, 5.00 equiv.) and hydrogen peroxide-solution (6.40 mL) were added successively at 0 °C. The suspension was stirred vigorously for 3 h at room temperature, then the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x25.0 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain diol 110 as colourless oil (827 mg, 3.47 mmol, 91%, 9:1 d.r.).

Analytical data is given for the major diastereomer only.

TLC: R_f = 0.48 (ethyl acetate).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl_3 ; δ = 7.11 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.49 (d, 1H, J = 8.4 Hz, 4-H), 6.47 (d, 1H, J = 8.3 Hz, 2-H), 5.12 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 9.2 Hz, 5a-H), 3.99 (ddd, 1H, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 10.4 Hz, 8-H), 3.94 (s, br, 1H, 6-OH), 3.89

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 158.7 (8a-C), 155.4 (1-C), 129.1 (3-C), 114.7 (4a-C), 110.4 (4-C), 103.0 (2-C), 78.5 (8-C), 66.1 (6-C), 63.1 (5a-C), 55.8 (10-C), 39.5 (5-C), 33.4 (7a-C), 13.4 (9-C) ppm.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3405 (w), 2963 (w), 2933 (w), 1606 (w), 1590 (m), 1472 (m), 1440 (w), 1391 (w), 1340 (w), 1258 (w), 1243 (m), 1097 (s), 1047 (w), 780 (w), 736 (w) cm^{-1} .

COc1ccc2c(c1)oc(cc2[C@H](O)[C@H](C)CO)O
 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt, 6 h}]{\text{DDQ}}$
COc1ccc2c(c1)oc(=O)cc2[C@H](O)[C@H](C)CO

rac-110

rac-112

2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (2.47 g, 10.9 mmol, 1.20 equiv.) was added to a solution of compound **110** (2.16 g, 9.07 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (100 mL). The brown suspension was stirred for 6 h at room temperature and then filtered over a pad of celite. The filtrate was washed with sodium hydroxide solution (3M, 3x100 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain primary alcohol **112** as colourless solid (1.73 g, 7.31 mmol, 81%).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.35 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 3-H), 6.55 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, 0.9 Hz, 8-H), 6.49 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, 4-H), 4.39 (ddd, 1H, *J* = 12.0 Hz,

7.2 Hz, 3.8 Hz, 2-H), 3.89 (s, 3H, 10-H₃), 3.75 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz, 6-H₂), 2.70 (qd, 2H, $J = 16.3$ Hz, 7.9 Hz, 7a-H₂), 2.16 (s, br, 1H, 6-OH), 2.12 (dtd, 1H, $J = 12.2$ Hz, 7.1 Hz, 1.6 Hz, 5a-H), 1.01 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 9-H₃) ppm.

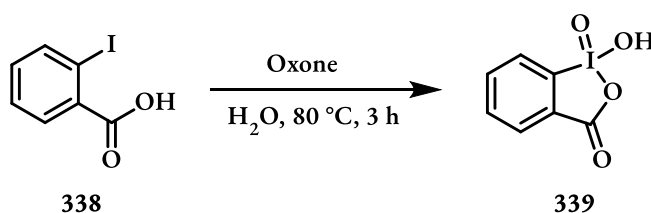
¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 191.1 (4-C), 163.1 (4a-C), 160.9 (1-C), 136.0 (3-C), 111.7 (8a-C), 110.1 (4-C), 104.2 (2-C), 80.0 (5a-C), 65.1 (6-C), 56.3 (10-C), 42.3 (7a-C), 39.8 (5-C), 12.7 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₃H₁₆O₄Na: 259.0941, found: 259.0948.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3476 (w), 2962 (w), 2924 (w), 1675 (s), 1601 (s), 1574 (w), 1470 (s), 1442 (w), 1380 (w), 1331 (m), 1257 (s), 1083 (s), 1036 (w), 914 (w), 887 (w), 789 (m), 731 (s), 583 (w) cm⁻¹.

m.p.: 71.9 °C (CHCl₃).

E.2.9 2-Iodoxybenzoic acid (**339**)



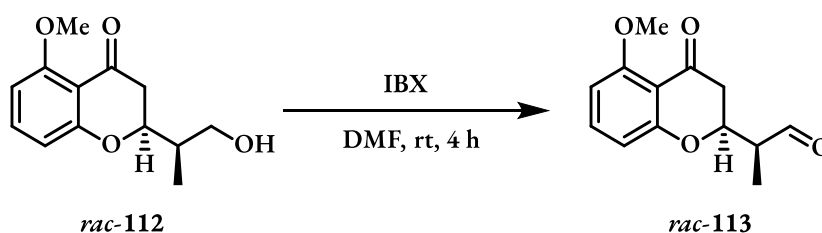
338 [248.02]	1.00 equiv.	806 mmol	200 g
Oxone [615.76]	1.58 equiv.	1.27 mol	784 g

2-Iodobenzoic acid **338** (200g, 806 mmol, 1.00 equiv.) was added in one portion to a solution of Oxone (724 g, 1.18 mmol, 1.46 equiv.) in water (3.6 l). The suspension was heated to 80 °C and stirred for 2.5 h, then additional Oxone (60.0 g, 97.4 mmol, 0.12 equiv.) was added. The suspension was heated to 80 °C for additional 30 min, then it was cooled to 0 °C and stirred for 1.5 h at that temperature. The white precipitate was filtered off, washed with water (400 ml) and acetone (2x400 ml) and then dried under high vacuum over night. 2-Iodoxybenzoic acid (**339**, 202 g, 723 mmol, 90%) was obtained as colourless powder and could be stored under exclusion of light at room temperature for at least 2 years.

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 8.15 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, 2-H), 8.02 (dd, 1H, *J* = 6.3 Hz, 7.1 Hz, 3-H), 7.99 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, 7.9 Hz, 5-H), 7.84 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, 4-H), 3.35 (s, br, 1H, OH) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[138]

E.2.10 2-(5-Methoxy-4-oxochroman-2-yl)propanal (**113**)



112 [236.27]	1.00 equiv.	4.23 mmol	1.00 g
IBX [280.02]	1.50 equiv.	6.35 mmol	1.78 g

2-Iodoxybenzoic acid (1.78 g, 6.35 mmol, 1.50 equiv.) was added at room temperature to a solution of primary alcohol **112** (1.00 g, 4.23 mmol, 1.00 equiv.) in dimethylformamide (15 mL). The suspension was stirred for 4 h and then concentrated under reduced pressure (high vacuum). The residue was suspended in toluene (25.0 mL) and put in an ultrasonic bath for 10 min. The fine suspension was stirred for further 15 min, filtrated over a pad of sodium sulfate and concentrated. Aldehyde **113** was obtained as yellow oil and used without further purification (990 mg, 4.23 mmol, quant.).

TLC: R_f = 0.62 (ethyl acetate).

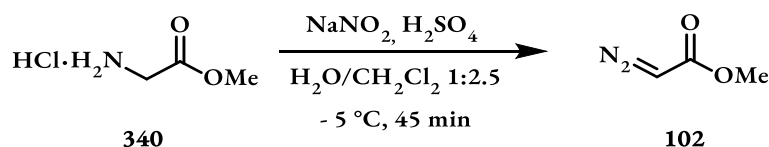
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 9.85 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, 6-H), 7.38 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 3-H), 6.52-6.58 (m, 2H, 4-H, 2-H), 4.68 (ddd, 1H, *J* = 3.6 Hz, 7.3 Hz, 12.2 Hz, 5a-H), 3.92 (s, 3H, 10-H₃), 2.63-2.94 (m, 3H, 7a-H₂, 5-H), 1.21 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ = 201.8 (6-C), 189.8 (8-C), 162.7 (4a-C), 160.9 (1-C), 136.2 (3-C), 111.5 (8a-C), 110.0 (4-C), 104.5 (2-C), 77.3 (5a-C), 56.3 (10-C), 50.0 (5-C), 41.8 (7a-C), 9.9 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₃H₁₄O₄Na: 257.0784, found: 257.0783.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 2927 (w), 2844 (w), 1725 (w), 1684 (s), 1601 (s), 1576 (w), 1471 (s), 1406 (w), 1331 (w), 1254 (s), 1185 (w), 1101 (w), 1085 (s), 1049 (w), 1029 (w), 937 (w), 891 (w), 791 (m), 739 (w) cm⁻¹.

E.2.11 Methyl diazoacetate (**102**)

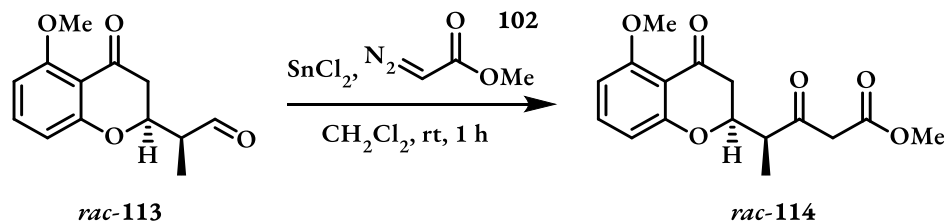


340 [125.55]	1.00 equiv.	319 mmol	40.0 g
NaNO₂ [68.99]	1.20 equiv.	382 mmol	26.4 g
H₂SO₄ (5%/aq.)	0.04 equiv.	13.9 mmol	27.2 g

An ice cold solution of sodium nitrite (**340**, 26.4g, 382 mmol, 1.20 equiv.) in water (40 ml) was added dropwise over a period of 2 min to a -5 °C cold solution of glycine methyl ester hydrochloride (40.0 g, 319 mmol, 1.00 equiv.) in a 1:2.5 mixture of water (68 ml) and dichloromethane (168 ml). Sulfuric acid (27.2 ml, 13.9 mmol, 0.04 equiv.) was added over 30 min while maintaining the reaction temperature constantly beneath -1 °C. After complete addition, the reaction was stirred for further 45 min, then the layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (1x30 ml). The combined organic layers were washed with saturated sodium bicarbonate solution (2x30 ml), dried over sodium sulfate and the solution was concentrated under reduced pressure (300-200 mbar). The resulting bright yellow methyl diazoacetate solution (**102**, 27.7g, 11.55M/CH₂Cl₂, 241 mmol, 75%) could be stored at 0 °C for up to 4 years.

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 4.74 (s, br, 1H, 2-H), 3.74 (s, 3H, 3-H₃) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[139]

E.2.12 Methyl 4-(5-methoxy-4-oxochroman-2-yl)-3-oxopentanoate (**114**)

113 [234.25]	1.00 equiv.	4.23 mmol	991 mg
SnCl₂ [189.61]	0.50 equiv.	2.12 mmol	402 mg
MDA (102, 10.9M/CH₂Cl₂)	1.50 equiv.	6.35 mmol	0.58 ml

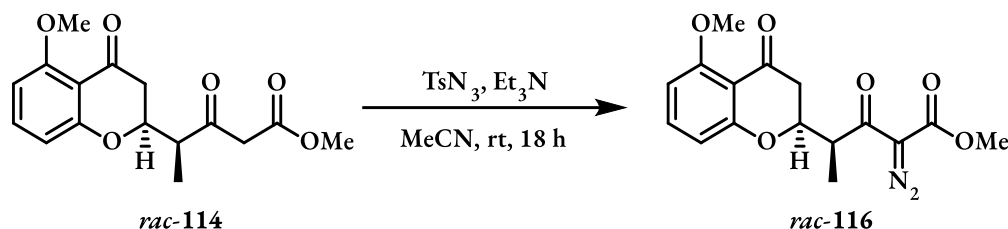
Methyl diazoacetate solution (**102**) (0.580 mL, 6.35 mmol, 1.50 equiv.) was added to a suspension of SnCl₂ (402 mg, 2.12 mmol, 0.50 equiv.) in dichloromethane (20 mL). A solution of aldehyde **113** (991 mg, 4.23 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (10 mL) was added dropwise to the suspension and stirred for 1 h at room temperature. The suspension was washed with sat. potassium/sodium tartrate-solution (3x50 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in acetonitrile (10 mL), filtered and concentrated. β-Keto ester **114** was obtained as yellow oil and used without further purification (1.18 g, 3.84 mmol, 91%).

TLC: $R_f = 0.78$ (dichloromethane/methanol 11:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 7.36 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, 3-H), 6.52 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 4-H), 6.52 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, 2-H), 4.51-4.61 (m, 1H, 5a-H), 3.90 (s, 3H, 11-H₃), 3.75 (s, 3H, 12-H₃), 3.64 (s, 2H, 7-H₂), 3.08-3.22 (m, 1H, 5-H), 2.65-2.75 (m, 2H, 7a-H₂), 1.16 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 10-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ = 204.0 (6-C), 189.8 (8-C), 167.4 (9-C), 162.6 (1-C), 160.9 (4a-C), 136.2 (3-C), 111.6 (8a-C), 110.0 (4-C), 104.5 (2-C), 79.0 (5a-C), 56.4 (7-C), 52.5 (11-C), 50.2 (5-C), 49.8 (12-C), 42.0 (7a-C), 12.3 (10-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₆H₁₈O₆Na: 329.0996, found: 329.1000.

E.2.13 Methyl 2-diazo-4-(5-methoxy-4-oxochroman-2-yl)-3-oxopentanoate (**116**)

114 [306.31]	1.00 equiv.	1.71 mmol	524 mg
TsN₃ [197.21] $\rho = 1.286$	1.50 equiv.	2.57 mmol	0.39 ml
Et₃N [101.19] $\rho = 0.73$	1.10 equiv.	1.88 mmol	0.26 ml

Tosyl azide (0.39 mL, 2.57 mmol, 1.50 equiv.) and triethylamine (0.26 mL, 1.88 mmol, 1.10 equiv.) were added successively to a solution of β -keto ester **114** (524 mg, 1.71 mmol, 1.00 equiv.) in acetonitrile (10 mL) at 0 °C and stirred at room temperature over night. All volatile components were removed under reduced pressure and the crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1). Diazo compound **116** was obtained as yellow solid (426 mg, 1.28 mmol, 75%).

TLC: $R_f = 0.78$ (dichloromethane/methanol 11:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.32 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, 3-H), 6.49 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, 0.7 Hz, 4-H), 6.49 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 2-H), 4.74 (dd, 1H, $J = 16.4$ Hz, 8.2 Hz, 5a-H), 4.11 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, 7.1 Hz, 5-H), 3.89 (s, 3H, 11-H₃), 3.83 (s, 3H, 12-H₃), 2.71 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, 7a-H₂), 1.16 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, 10-H₃) ppm.

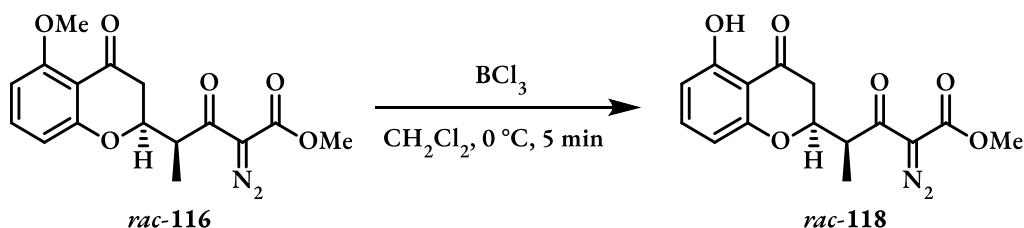
¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 193.2 (6-C), 190.5 (8-C), 163.1 (4a-C), 161.5 (9-C), 160.8 (1-C), 137.0 (3-C), 111.6 (8a-C), 110.2 (4-C), 104.1 (2-C), 77.9 (5a-C), 77.8 (7-C), 56.3 (12-C), 52.4 (11-C), 45.7 (5-C), 41.7 (7a-C), 12.8 (10-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₆H₁₆N₂O₆Na: 355.0901, found: 355.0903.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 2955 (w), 2843 (w), 2143 (m), 1717 (w), 1684 (s), 1652 (w), 1600 (s), 1575 (w), 1471 (s), 1439 (w), 1381 (w), 1329 (w), 1305 (m), 1254 (s), 1208 (m), 1131 (w), 1087 (s), 997 (m), 942 (w), 912 (w), 879 (w), 792 (w), 734 (m), 674 (w), 652 (w), 579 (w) cm^{-1} .

m.p.: 43.0 °C (CHCl_3).

E.2.14 Methyl 2-diazo-4-(5-hydroxy-4-oxochroman-2-yl)-3-oxopentanoate (**118**)



116 [332.31]	1.00 equiv.	2.11 mmol	700 mg
BCl₃ (1M/ CH_2Cl_2)	1.50 equiv.	3.16 mmol	3.20 ml

Boron trichloride solution (3.20 mL, 3.16 mmol, 1.50 equiv.) was added to a solution of methoxy ether **116** (700 mg, 2.11 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (15 mL) at 0 °C. The suspension was stirred for 5 min and then carefully quenched with water (10 mL). The organic layer was washed with water (10.0 mL) and brine (10.0 mL) and dried over sodium sulfate. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain pure **118** as highly viscous oil (500 mg, 1.57 mmol, 75%).

TLC: R_f = 0.87 (pentane/ethyl acetate 1:2).

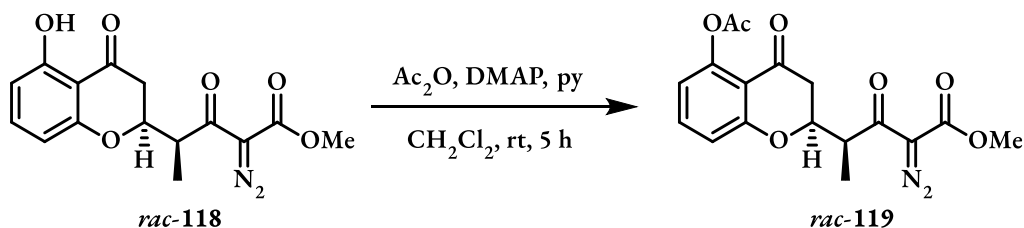
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 ; δ = 11.59 (s, 1H, 1-OH), 7.28-7.36 (m, 1H, 3-H), 6.45 (d, 1H, J = 8.3 Hz, 4-H), 6.34 (d, 1H, J = 8.2 Hz, 2-H), 4.76 (ddd, 1H, J = 11.0 Hz, 8.3 Hz, 5.1 Hz, 5a-H), 4.14 (q, 1H, J = 7.1 Hz, 5-H), 3.83 (s, 3H, 11-H₃), 2.66-2.93 (m, 2H, 7a-H₂), 1.17 (d, 3H, J = 7.1 Hz, 10-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl_3 ; δ = 197.9 (8-C), 192.9 (6-C), 162.2 (4a-C), 161.5 (1-C), 161.4 (9-C), 138.4 (3-C), 109.5 (4-C), 108.3 (8a-C), 107.5 (2-C), 77.9 (5a-C), 77.4 (7-C), 52.5 (11-C), 45.6 (5-C), 39.5 (7a-C), 12.8 (10-C) ppm.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 2145 (m), 1719 (m), 1645 (s), 1570 (m), 1461 (m), 1438 (m), 1355 (m), 1305 (m), 1212 (s), 1131 (m), 1057 (m), 998 (m), 798 (m), 732 (m), 585 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$: 341.0744, found: 341.0746.

E.2.15 Methyl 4-(5-acetoxy-4-oxochroman-2-yl)-2-diazo-3-oxopentanoate (**119**)



118 [318.29]	1.00 equiv.	1.46 mmol	436 mg
Ac₂O [102.09] $\rho = 1.08$	3.00 equiv.	4.38 mmol	0.41 ml
DMAP [122.17]	0.05 equiv.	73.0 μmol	9.00 mg
Pyridine [79.10] $\rho = 0.98$	2.80 equiv.	4.09 mmol	0.33 ml

Pyridine (0.33 mL) and acetic acid anhydride (0.41 mL, 4.38 mmol, 3.00 equiv.) were added successively to a solution of phenol **118** (29.0 mg, 91.1 μmol , 1.00 equiv.) and 4-dimethylaminopyridine (9.00 mg, 73.0 μmol , 0.05 equiv.) in dichloromethane (7 mL). The solution was stirred for 5 h at room temperature, then water (10 mL) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (1x5 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain **119** as yellow oil (490 mg, 1.36 mmol, 93%).

TLC: R_f = 0.68 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:2).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 ; δ = 7.41 (t, 1H, J = 8.19 Hz, 3-H), 6.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz, 4-H), 6.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz, 2-H), 4.76-4.86 (m, 1H, 5a-H), 4.07-4.20 (m, 1H, 5-H), 3.84 (d, 3H, 13- H_3), 2.57-2.86 (m, 2H, 7a- H_2), 2.36 (s, 3H, 11- H_3), 1.17 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 10- H_3) ppm.

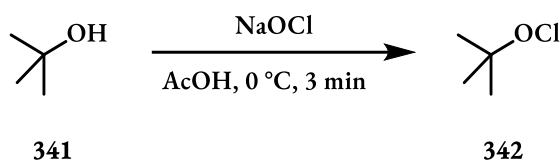
¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl_3 ; δ = 192.7 (6-C), 190.0 (8-C), 169.7 (12-C), 162.5 (4a-C), 161.5 (9-C), 150.2 (1-C), 135.7 (3-C), 116.2 (4-C), 116.1 (2-C), 114.1 (8a-

C), 78.2 (5a-C), 76.7 (11-C), 52.5 (7-C), 45.6 (5-C), 40.7 (7a-C), 21.2 (13-C), 12.6 (10-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₇H₁₆N₂O₇Na: 383.0850, found: 383.0849.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 2143 (m), 1768 (w), 1716 (m), 1644 (s), 1576 (w), 1461 (m), 1437 (w), 1352 (w), 1302 (m), 1255 (w), 1192 (s), 1158 (w), 1127 (w), 1092 (w), 1050 (m), 994 (m), 932 (w), 906 (w), 873 (w), 796 (m), 732 (s), 655 (w), 634 (w), 582 (m), 527 (w), 494 (w), 456 (w), 434 (w) cm⁻¹.

E.2.16 *tert*-Butyl hypochlorite (**342**)



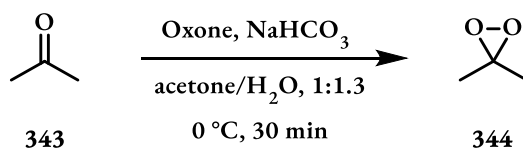
341 [74.12] ρ = 0.776	1.00 equiv.	194 mmol	18.5 ml
NaOCl (10%/aq.)	1.00 equiv.	194 mmol	137 ml
HOAc [60.06] ρ = 1.05	1.10 equiv.	219 mmol	12.5 ml

A mixture of *tert*-butanol **341** (18.5 ml, 194 mmol, 1.00 equiv.) and acetic acid (12.5 ml, 219 mmol, 1.10 equiv.) was added in one portion to 0 °C cold sodium hypochlorite solution (137 ml, 194 mmol, 1.00 equiv.) and stirred for 3 min. The reaction was transferred to a separation funnel and the organic layer was washed with water (25 ml) and saturated sodium carbonate solution (25 ml) and then dried over pulverized calcium chloride. After filtration, **342** (13.1 g, 121 mmol, 62%) was obtained as yellow liquid and stored in a brown glass bottle at 0 °C for up to 4 years.

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 1.33 (s, 9H, 3x2-H₃) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[140]

E.2.17 Dimethyldioxirane (**344**)



343 [58.08]	1.00 equiv.	5.2 mol	380 ml
Oxone [615.76]	0.08 equiv.	390 mmol	240 g
NaHCO₃ [84.01]	0.27 equiv.	1.38 mol	116 g

Sodium bicarbonate (116 g, 1.38 mol, 0.27 equiv.) was suspended in a 1:1.3 mixture of acetone (**343**, 380 ml) and water (510 ml) at room temperature. The suspension was cooled to 0 °C and Oxone (240 g, 390 mmol, 0.08 equiv.) was added portion wise over 5 min under vigorous stirring. The thick mixture was stirred for further 30 min and was then warmed to room temperature. The flask was connected with a distilling bridge and the dimethyldioxirane solution was distilled into a -78 °C precooled flask at 200-120 mbar. At 120 mbar the distillation was stopped and the flask with the pale yellow dimethyldioxirane solution (**344**, 300 ml, 0.055M/acetone, 16.5 mmol, 3%) was used immediately for synthesis.

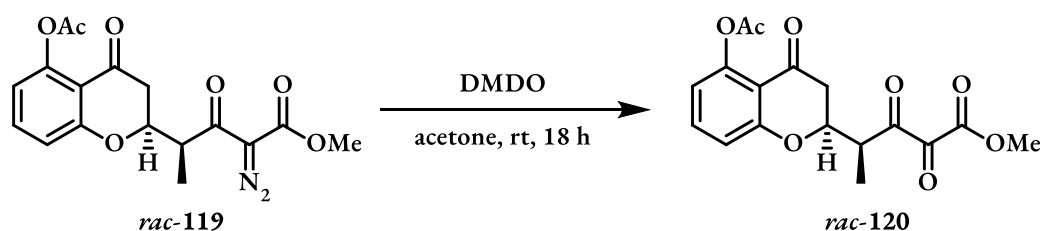
Note: This reaction needs to be performed in a large reaction vessel (2 l flask) due to intense foaming during the addition of Oxone and during the distillation.

Note for storage: If the solution is not warmed to room temperature prior to storage at -25 °C, a significant diminishing of dimethyldioxirane concentration was observed after 1 day already. If the solution is warmed to room temperature and then re-cooled to -25 °C, the solution was usually stable for up to 2 months at -25 °C. God knows why.

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 1.67 (s, 6H, 2x2-H₃) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[141]

E.2.18 Methyl 4-(5-acetoxy-4-oxochroman-2-yl)-2,3-dioxopentanoate (**120**)



119 [360.32]	1.00 equiv.	1.36 mmol	490 mg
DMDO (0.055M/acetone)	1.60 equiv.	2.20 mmol	40.0 ml

Diazo compound **119** was dissolved in freshly prepared DMDO-solution (40.0 ml, 2.20 mmol, 1.60 equiv.) and stirred at room temperature for 18 h. Then, all volatile components were removed under

reduced pressure and the crude product was dried under high vacuum for 2 h. Vicinal tricarbonyl **120** mixed with its hydrate-form was obtained as pale yellow oil (474 mg, 1.36 mmol, quant.).

TLC: $R_f = 0.60$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

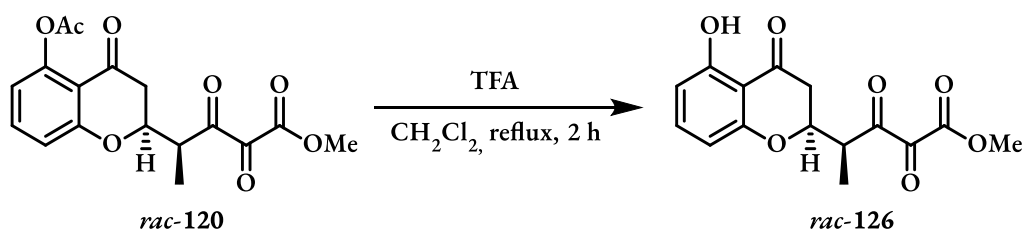
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.44 (t, 1H, J = 8.22 Hz, 3-H), 6.78 (dd, 1H, J = 0.90 Hz, 8.47 Hz, 4-H), 6.69 (d, 1H, J = 7.97 Hz, 2-H), 4.66 (td, 1H, J = 6.86 Hz, 9.07 Hz, 5a-H), 3.96 (s, 3H, 13-H₃), 3.65-3.80 (m, 1H, 5-H), 2.63-2.89 (m, 2H, 7a-H₂), 2.37 (s, 3H, 11-H₃), 1.24 (d, 3H, J = 7.07 Hz, 10-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 198.8 (6-C), 188.5 (8-C), 181.3 (7-C), 169.4 (12-C), 161.4 (9-C), 161.4 (4a-C), 150.2 (1-C), 135.9 (3-C), 116.8 (4-C), 115.7 (2-C), 114.1 (8a-C), 78.7 (5a-C), 53.3 (11-C), 45.0 (5-C), 41.5 (7a-C), 21.0 (13-C), 11.1 (10-C) ppm.

HRMS (ESI-): m/z calc. for C₁₇H₁₅O₈: 347.0772, found: 347.0775.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3429 (w, br), 2955 (w), 1735 (s), 1688 (s), 1613 (s), 1572 (w), 1467 (s), 1370 (w), 1323 (w), 1281 (m), 1258 (m), 1197 (s), 1159 (m), 1117 (m), 1088 (m), 1050 (s), 1018 (m), 967 (m), 911 (w), 877 (w), 814 (w), 788 (w), 739 (w), 573 (w) cm⁻¹.

E.2.19 Methyl 4-(5-hydroxy-4-oxochroman-2-yl)-2,3-dioxopentanoate (**126**)



120 [348.31]	1.00 equiv.	161 μ mol	56.0 mg
TFA [114.02] $\rho = 1.48$	8.00 equiv.	13.0 mmol	1.00 ml

Trifluoroacetic acid (1.00 ml, 13.0 mmol, 8.00 equiv.) was added to a solution of acetate **120** (56.0 mg, 161 μ mol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (2.5 ml). The mixture was heated under reflux for 2 h, cooled to room temperature and washed with water (2x10 ml) and brine (1x10 ml). The organic

layer was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain deprotected vicinal tricarbonyl **126** as yellow oil (47.0 mg, 0.154 mmol, 95%).

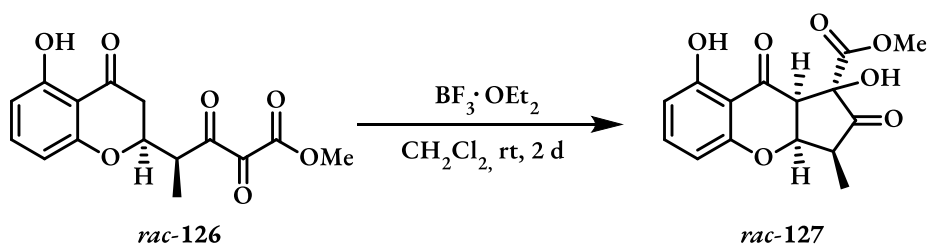
TLC: $R_f = 0.64$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; $\delta = 11.53$ (s, 1H, 1-OH), 7.34 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.54 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 4-H), 6.31 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, 2-H), 4.62 (td, 1H, $J = 6.3$ Hz, 9.3 Hz, 5a-H), 3.96 (s, 3H, 12-H₃), 3.74 (tt, 1H, $J = 7.0$ Hz, 14.2 Hz, 5-H), 2.63-2.99 (m, 2H, 7a-H₂), 1.26 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; $\delta = 198.9$ (6-C), 196.4 (8-C), 181.3 (7-C), 162.2 (1-C), 161.2 (4a-C), 160.2 (11-C), 138.5 (3-C), 110.3 (4-C), 108.1 (8a-C), 107.0 (2-C), 78.4 (5a-C), 53.4 (12-C), 45.1 (5-C), 40.1 (7a-C), 11.0 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₅H₁₄O₇Na: 329.0637, found: 329.0632.

E.2.20 Methyl 1,8-dihydroxy-3-methyl-2,9-dioxo-1,2,3,3a,9,9a-hexahydrocyclopenta[b]chromene-1-carboxylate (**127**)

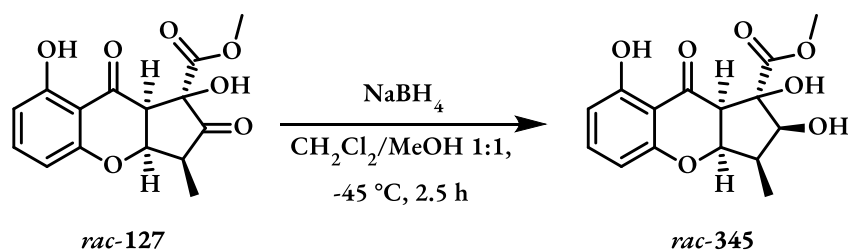


126 [306.27]	1.00 equiv.	123 μmol	40.0 mg
BF₃·OEt₂ [141.93] $\rho = 1.15$	5.27 equiv.	648 μmol	0.08 ml

To a solution of vicinal tricarbonyl (40.0 mg, 123 μmol , 1.00 equiv.) **126** in dichloromethane (4 ml) boron trifluoride etherate (0.04 ml, 322 μmol , 2.00 equiv.) was added and the solution was stirred at room temperature for 2 d. Brine (4 ml) was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x2 ml) and dried over sodium sulfate. All volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1 \rightarrow 1:1) to obtain tricyclus **127** as pale yellow solid (23.0 mg, 75.1 μmol , 61%, 81% b.r.s.m.) along with resolated starting material.

- TLC:** $R_f = 0.69$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).
- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; $\delta = 11.53$ (s, 1H, 1-OH), 7.37 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.55 (dd, 1H, $J = 0.8$ Hz, 8.4 Hz, 4-H), 6.44 (dd, 1H, $J = 0.8$ Hz, 8.2 Hz, 2-H), 5.06 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz, 5a-H), 3.89 (s, 3H, 11-H₃), 3.84 (s, 1H, 7-OH), 3.68 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, 7a-H), 2.90 (qd, 1H, $J = 4.1$ Hz, 6.9 Hz, 5-H), 6.96 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 9-H₃) ppm.
- ¹³C-NMR:** 126 MHz, CDCl₃; $\delta = 208.7$ (6-C), 194.0 (8-C), 170.6 (10-C), 162.1 (1-C), 160.6 (4a-C), 139.0 (3-C), 110.7 (2-C), 109.4 (8a-C), 108.0 (4-C), 78.4 (7-C), 78.2 (5a-C), 54.4 (7a-C), 52.8 (11-C), 49.5 (5-C), 7.6 (9-C) ppm.
- HRMS (ESI+):** m/z calc. for C₁₅H₁₄O₇Na: 329.0632, found: 329.0629.
- FT-IR:** Film; $\tilde{\nu} = 3459$ (w), 2956 (w), 1765 (m), 1744 (w), 1641 (s), 1578 (w), 1463 (s), 1362 (m), 1259 (w), 1220 (s), 1139 (w), 1060 (m), 968 (w), 819 (w), 795 (w), 727 (w) cm⁻¹.
- m.p.:** 174 °C (Et₂O).

E.2.21 Methyl 1,2,8-trihydroxy-3-methyl-9-oxo-1,2,3,3a,9,9a-hexahydrocyclopenta-[b]-chromene-1-carboxylate (**345**)



127 [306.27]	1.00 equiv.	32.7 μmol	10.0 mg
NaBH₄ [37.83]	3.20 equiv.	106 μmol	4.00 mg

To a solution of **127** (10.0 mg, 32.7 μmol , 1.00 equiv.) in a 1:1-mixture of dichloromethane and methanol (1 ml) was added sodium borohydride (4.00 mg, 106 μmol , 3.20 equiv.) at -45 °C. The reaction was stirred for 2.5 h before water was added and the mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x2 ml), dried over sodium

sulfate and all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to obtain pure 5-*epi*-preussochromone **345** as colourless oil (5.00 mg, 16.1 μ mol, 49%).

TLC: R_f = 0.72 (ethyl acetate).

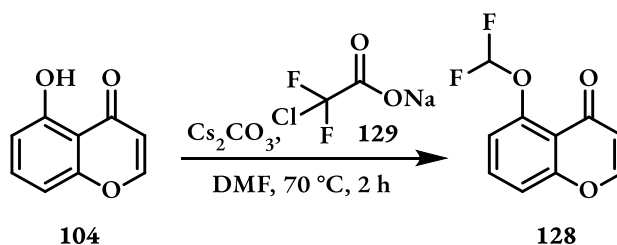
$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, acetone- d_6 ; δ = 11.83 (s, 1H, 1-OH), 7.39 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.43 (dd, 1H, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz, 4-H), 6.41 (dd, 1H, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz, 2-H) 4.91 (t, 1H, J = 4.4 Hz, 5a-H), 4.54 (s, 1H, 7-OH), 4.37 (d, 1H, 6-OH), 4.30 (t, 1H, J = 8.1 Hz, 6-H), 3.79 (s, 3H, 12- H_3), 3.46 (d, 1H, J = 4.6 Hz, 7a-H), 2.54 (pd, 1H, J = 4.2 Hz, 7.4 Hz, 5-H), 1.29 (d, 3H, J = 7.3 Hz, 9- H_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz, CDCl_3 ; δ = 197.9 (8-C), 175.2 (10-C), 162.8 (1-C), 162.6 (4a-C), 139.0 (3-C), 110.4 (8a-C), 109.5 (4-C), 108.5 (2-C), 84.4 (7-C), 83.8 (6-C), 56.7 (5a-C), 53.1 (11-C), 44.0 (7a-C), 30.6 (5-C), 8.8 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}$: 331.2758, found: 331.2759.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3005 (w), 2925 (w), 2895 (w), 1752 (s), 1709 (m), 1629 (s), 1604 (w), 1496 (s), 1462 (w), 1403 (w), 1357 (m), 1277 (s), 1236 (w), 1156 (w), 1134 (w), 1107 (s), 1073 (w), 1010 (w), 972 (w), 897 (w), 798 (m), 762 (w), 583 (w) cm^{-1} .

E.2.22 5-(Difluoromethoxy)-4*H*-chromen-4-one (**128**)



104 [162.14]	1.00 equiv.	83.3 mmol	13.5 g
Cs₂CO₃ [325.82]	6.00 equiv.	500 mmol	163 g
129 [152.46]	3.00 equiv.	250 mmol	38.1 g

Hydroxy chromenone **104** (13.5 g, 83.3 mmol, 1.00 equiv.), sodium chlorodifluoroacetate (38.1 g, 250 mmol, 3.00 equiv.) and caesium carbonate (163 g, 500 mmol, 6.00 equiv) were suspended in dry DMF (800 mL) and heated to 70 °C for 2 h. H₂O (1 L) was added and the mixture was stirred until all solids were dissolved, then EtOAc (600 mL) was added. The reaction was transferred to a separation funnel, the layers were separated and the aqueous layer was further extracted with EtOAc (4x400 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain difluoromethyl ether **128** (16.1 g, 79.1 mmol, 95%) as pale yellow powder.

TLC: R_f = 0.55 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.77 (d, 1H, J = 6.0 Hz, 5a-H), 7.62 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 7.38 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, 8.6 Hz, 4-H), 7.19 (dd, 1H, J = 0.5 Hz, 8.0 Hz, 2-H), 6.68 (t, 1H, J = 75.4 Hz, 9-H), 6.28 (d, 1H, J = 6.0 Hz, 7a-H) ppm.

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 176.4 (8-C), 157.9 (4a-C), 154.2 (5a-C), 149.1 (1-C), 133.7 (3-C), 119.7 (2-C), 118.6 (8a-C), 116.8 (4-C), 116.5 (t, J = 261.7 Hz, 9-C), 114.5 (7a-C) ppm.

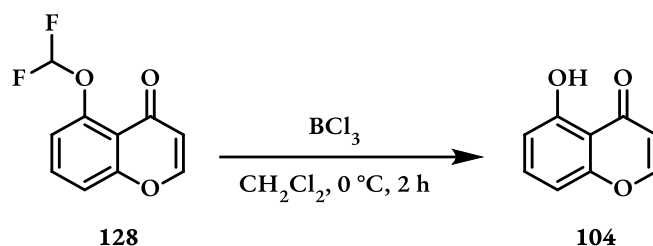
¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl₃; δ = -84.13 (s, 2F, 9-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₀H₆F₂O₃Na: 235.0177, found: 235.0177.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3089 (w), 1663 (w), 1642 (s), 1619 (w), 1566 (w), 1472 (m), 1394 (w), 1350 (m), 1295 (w), 1234 (w), 1214 (w), 1116 (s), 1046 (w), 1028 (m), 996 (m), 903 (w), 838 (m), 809 (w), 767 (w), 680 (w), 640 (w), 512 (w), 475 (w) cm⁻¹.

m.p.: 109 °C (Et₂O).

E.2.23 5-Hydroxy-4*H*-chromen-4-one (**104**)

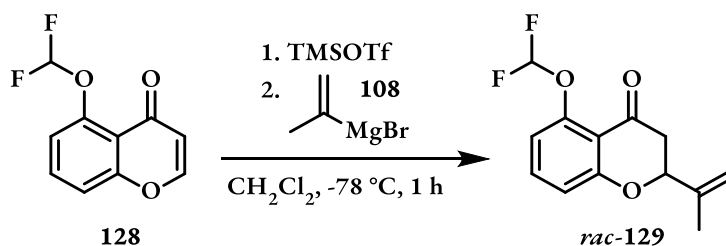


128 [212.15]	1.00 equiv.	80.1 μmol	17.0 mg
BCl₃ (1M/CH ₂ Cl ₂)	1.50 equiv.	120 μmol	0.12 ml

Boron trichlorid solution (0.12 ml, 120 μmol , 1.50 equiv.) was added to a solution of **128** (17.0 mg, 80.1 μmol , 1.00 equiv.) in dichloromethane (1.5 ml) at 0 °C. The solution was stirred for 2 h, then water (1 ml) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x2 ml), the extracts were dried over sodium sulfate and all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain pure **104** (11.0 mg, 67.7 μmol , 85%) as yellow powder.

For analytical data see section E.2.2.

E.2.24 5-(Difluoromethoxy)-2-(prop-1-en-2-yl)chroman-4-one (**129**)



128 [212.15]	1.00 equiv.	47.1 mmol	10.0 g
TMSOTf [222.26] $\rho = 1.228$	1.50 equiv.	70.7 mmol	12.8 ml
108 (0.5M/THF)	1.10 equiv.	51.8 mmol	104 ml

Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (12.8 ml, 70.7 mmol, 1.50 equiv.) was added to a solution of difluoromethoxy chromenone **128** (10.0 g, 47.1 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (300 ml) at room temperature. The solution was stirred for 45 min, then it was cooled to -78 °C and isopropenylmagnesium bromide solution (104 ml, 51.8 mmol, 1.10 equiv.) was added over 5 h via syringe pump. Saturated ammonium chloride solution (30 ml) was added and the mixture was warmed to room temperature. Water was added until all solids were dissolved and the aqueous layer

was extracted with dichloromethane (3x150 ml) and dried over sodium sulfate. All volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was dried under high vacuum to obtain pure **129** (12.0 g, 47.1 mmol, quant.) as yellow semi-solid.

TLC: $R_f = 0.76$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.43 (t, 1H, $J=8.3$ Hz, 3-H), 6.94 (dd, 1H, $J=1.0$ Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.81 (dd, 1H, $J=0.9$ Hz, 8.1 Hz, 2-H), 6.57 (dd, 1H, $J=74.4$ Hz, 75.5 Hz, 10-H), 5.15 (dd, 1H, $J=1.0$ Hz, 1.9 Hz, 6-H_a), 5.07 (s, 1H, 6-H_b), 4.87 (dd, 1H, $J=3.1$ Hz, 12.3 Hz, 5a-H), 2.90 (dd, 1H, $J=12.4$ Hz, 16.3 Hz, 7a-H_a), 2.74 (dd, 1H, $J=3.1$ Hz, 16.3 Hz, 7a-H_b), 1.87 (s, 3H, 9-H₃) ppm.

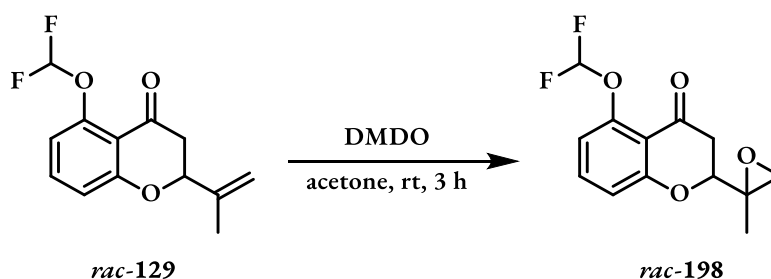
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ = 190.4 (8-C), 162.7 (1-C), 150.1 (4a-C), 141.7 (5-C), 135.8 (3-C), 116.2 (4-C), 116.2 (dd, $J = 260.9$ Hz, 10-C), 115.2 (2-C), 114.5 (6-C), 114.1 (8a-C), 80.4 (5a-C), 42.8 (7a-C), 18.3 (9-C) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl₃; δ = -83.5 (dd, $J = 164.0$ Hz, 219.9 Hz, 2F, 10-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₄H₂₀O₃Na: 277.0647, found: 277.0643.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 2978 (w), 1694 (m), 1657 (w), 1609 (s), 1574 (w), 1469 (m), 1381 (w), 1349 (w), 1319 (w), 1275 (w), 1218 (w), 1173 (w), 1124 (s), 1038 (m), 977 (w), 912 (w), 797 (w), 765 (w), 743 (w) cm⁻¹.

E.2.25 5-(Difluoromethoxy)-2-(2-methyloxiran-2-yl)chroman-4-one (**198**)



129 [254.23]	1.00 equiv.	0.893 mmol	227 mg
DMDO (0.055M/acetone)	1.23 equiv.	1.10 mmol	20.0 ml

Alkene **129** (227 mg, 0.893 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in freshly prepared 0.055M dimethyldioxirane solution (20.0 ml, 1.10 mmol, 1.23 equiv.) and stirred for 3 h at room temperature. All volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was dried under high vacuum for 2 h. Epoxide **198** was obtained as pale yellow wax (241 mg, 0.892 mmol, quant.).

TLC: $R_f = 0.53$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.43$ (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.94 (dd, 1H, $J = 0.9$ Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.81 (dd, 1H, $J = 0.8$ Hz, 8.0 Hz, 2-H), 6.56 (t, 1H, $J = 74.9$ Hz, 10-H), 4.31 (ddd, 1H, $J = 0.4$ Hz, 3.3 Hz, 12.7 Hz, 5a-H), 2.61-2.97 (m, 4H, 7a-H₂, 6-H₂), 1.48 (d, 3H, $J = 4.9$ Hz, 9-H₃) ppm.

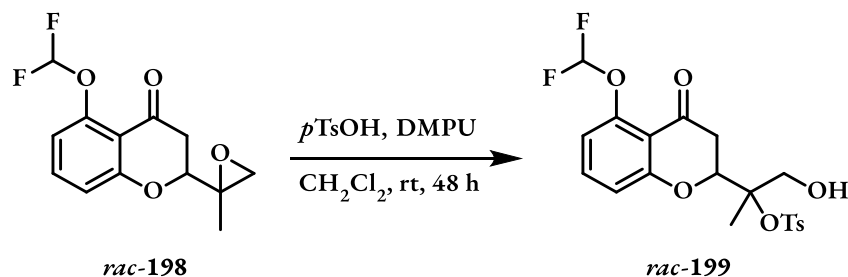
$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 189.5$ (8-C), 162.4 (1-C), 150.1 (4a-C), 135.9 (3-C), 116.2 (4-C), 116.2 (t, 1H, $J = 261.1$ Hz, 10-C), 115.3 (2-C), 114.0 (8a-C), 80.1 (5a-C), 57.1 (5-C), 51.0 (6-C), 40.4 (7a-C), 16.9 (9-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$: 282 MHz, CDCl_3 ; $\delta = -83.5$ (dd, $J = 163.8$ Hz, 219.5 Hz, 2F, 10-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_4\text{Na}$: 293.2216, found: 293.2210.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu} = 3483$ (s), 2988 (s), 1692 (m), 1610 (m), 1576 (s), 1470 (m), 1358 (s), 1326 (s), 1275 (s), 1227 (s), 1177 (s), 1125 (m), 1096 (m), 1042 (s), 984 (s), 888 (s), 814 (s), 740 (w), 667 (w), 596 (w), 555 (w) cm^{-1} .

E.2.26 2-(5-(Difluoromethoxy)-4-oxochroman-2-yl)-1-hydroxypropan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (**199**)



198 [270.23]	1.00 equiv.	0.111 mmol	30.0 mg
DMPU [114.15] $\rho = 1.044$	6.00 equiv.	0.666 mmol	0.06 ml

<i>p</i>TsOH [172.20]	1.50 equiv.	167 μ mol	30.0 mg
------------------------------	-------------	---------------	---------

1,3-Dimethyl-2-imidazolidinone (DMPU, 0.06 ml, 0.666 mmol, 6.00 equiv.) and *para*-toluenesulfonic acid (30.0 mg, 167 μ mol, 1.50 equiv.) were added subsequently to a solution of epoxide **198** (30.0 mg, 0.111 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (2 ml). The solution was stirred for 48 h at room temperature before water (4 ml) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x4 ml), the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ ethyl acetate 4:1) to obtain pure alcohol **199** as colourless oil in a mixture of diastereomers (35.0 mg, 0.0860 mmol, 78 %, 1:1 d.r.).

TLC: R_f = 0.33 (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ = 7.78 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2x14-H), 7.41 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 7.33 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2xH-13), 6.83 (d, 1H, J = 8.9 Hz, 4-H), 6.78 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 6.56 (dd, 1H, J = 70.7 Hz, 72.5 Hz, 10-H), 4.37 (dd, 1H, J = 3.8 Hz, 12.9 Hz, 5a-H), 4.13 (dd, 2H, J = 10.2 Hz, 50.1 Hz, 6-H₂), 2.56-2.86 (m, 2H, 7a-H₂), 2.44 (s, 3H, 16-H₃), 2.32 (s, br, 1H, 6-OH), 1.30 (s, 3H, 9-H₃) ppm.

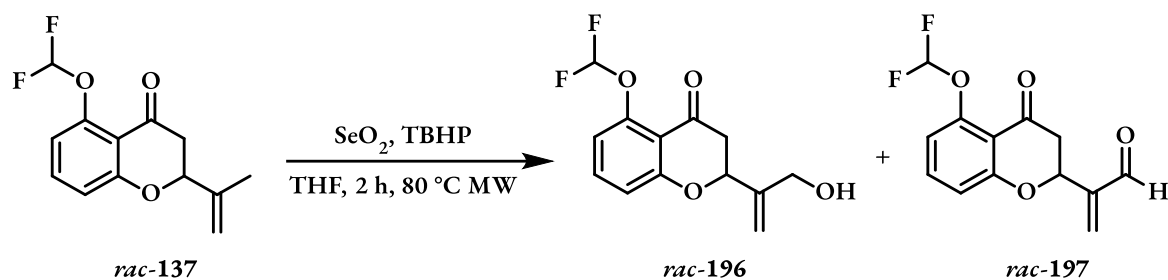
$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ = 196.8 (8-C), 160.6 (1-C), 157.8 (4a-C), 144.4 (12-C), 140.3 (15-C), 134.7 (3-C), 130.5 (14-C), 128.3 (13-C), 114.9 (8a-C), 116.6 (4-C), 116.2 (t, 1H, J = 261.1 Hz, 10-C), 115.8 (2-C), 79.0 (5a-C), 77.2 (5-C), 63.7 (6-C), 38.4 (7a-C), 21.3 (16-C), 13.8 (9-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$: 282 MHz, CDCl_3 ; δ = -83.4 (dd, J = 162.8 Hz, 220.5 Hz, 2F, 10-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_7\text{SNa}$: 465.0795, found: 465.0798.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3535 (w), 2961 (w), 2886 (w), 1747 (w), 1693 (m), 1610 (s), 1576 (w), 1471 (m), 1383 (w), 1326 (w), 1243 (w), 1122 (s), 1037 (m), 979 (w), 948 (w), 913 (w), 795 (w), 735 (w) cm^{-1} .

E.2.27 5-(Difluoromethoxy)-2-(3-hydroxyprop-1-en-2-yl)chroman-4-one (196)



137 [254.23]	1.00 equiv.	97.2 μmol	29.0 mg
TBHP (5.5M in nonane)	2.00 equiv.	0.194 mmol	40.0 μl
SeO₂ [110.96]	0.50 equiv.	48.6 μmol	6.00 mg

tert-Butyl hydroperoxide (40.0 μl , 0.194 mmol, 2.00 equiv.) and selenium dioxide (6.00 mg, 48.6 μmol , 0.50 equiv.) were added to a solution of alkene **137** (29.0 mg, 97.2 μmol , 1.00 equiv.) in tetrahydrofuran (1 ml). The suspension was heated to 80 $^\circ\text{C}$ in the microwave for 2 h, then water (2 ml) was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x4 ml), the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 8:1→4:1) to obtain pure allylic alcohol **196** (7.00 mg, 22.3 μmol , 23 %) along with over-oxidation product **197** (2.00 mg, 7.46 μmol , 8%).

TLC: $R_f = 0.45$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 ; δ = 7.43 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.92 (dd, 1H, $J = 0.7$ Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.81 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, 2-H), 6.56 (t, 1H, $J = 74.8$ Hz, 10-H), 5.39 (s, 1H, 6-Ha), 5.33 (s, 1H, 6-Hb), 5.09 (dd, 1H, $J = 3.4$ Hz, 11.6 Hz, 5a-H), 4.31 (s, 2H, 9-H₂), 2.91 (ddd, 2H, $J = 7.7$ Hz, 16.5 Hz, 20.1 Hz, 7a-H₂), 1.93 (s, br, 1H, 9-OH) ppm.

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl_3 ; δ = 190.1 (8-C), 162.5 (1-C), 150.2 (4a-C), 145.2 (5-C), 135.8 (3-C), 116.2 (t, $J = 261.1$ Hz, 10-C), 116.1 (4-C), 115.5 (6-C), 114.8 (2-C), 112.7 (8a-C), 77.2 (5a-C), 63.3 (9-C), 43.0 (7a-C) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl_3 ; δ = -82.7 (d, $J = 25.3$ Hz, 2F, 10-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_4\text{Na}$: 293.0596, found: 293.0596.

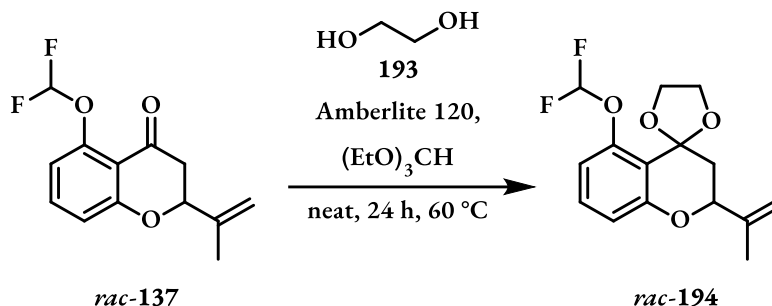
FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3483 (s), 2988 (s), 1692 (m), 1610 (m), 1576 (s), 1470 (m), 1358 (s), 1326 (s), 1275 (s), 1227 (s), 1177 (s), 1125 (m), 1096 (m), 1042 (s), 984 (s), 888 (s), 814 (s), 740 (w), 667 (w), 596 (w), 555 (w) cm^{-1} .

Analytical data of over-oxidation product **197**:

TLC: R_f = 0.51 (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 ; δ = 9.62 (s, 1H, 6-H), 7.46 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.96 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.86 (dd, 1H, J = 0.8 Hz, 8.1 Hz, 2-H), 6.77 (d, 1H, J = 1.4 Hz, 9-Ha), 6.59 (dd, 1H, J = 74.4 Hz, 75.2 Hz, 10-H), 6.33 (d, 1H, J = 0.6 Hz, 6-Hb), 5.37 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, 12.5 Hz, 5a-H), 2.86 (ddd, 1H, J = 7.9 Hz, 16.6 Hz, 29.0 Hz, 7a-H₂) ppm.

E.2.28 5-(Difluoromethoxy)-2-(prop-1-en-2-yl)spiro[chromane-4,2'-[1,3]dioxolane] (**194**)

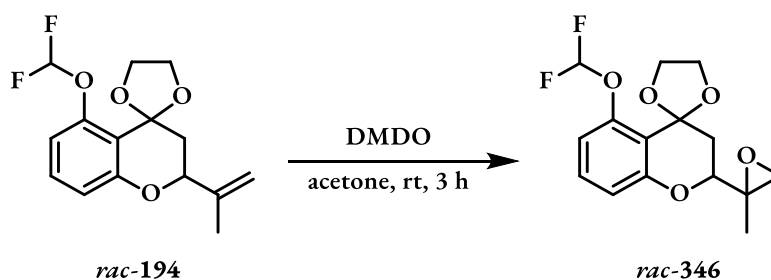


137 [254.23]	1.00 equiv.	460 μmol	117 mg
193 [62.07] ρ = 1.113	30.0 equiv.	13.8 mmol	770 μl
Triethyl orthoformate [148.20] ρ = 0.895	5.00 equiv.	2.30 mmol	1.00 ml
Amberlite 120			40.0 mg

Ethylene glycol **193** (770 μl , 13.8 mmol, 30.0 equiv.) was added to a solution of alkene **137** (117 mg, 460 μmol , 1.00 equiv.) and Amberlite 120 (40.0 mg) in triethyl orthoformate (1.00 ml, 2.30 mmol, 5.00 equiv.). The solution was stirred at 60 °C for 24 h before diethyl ether (20 ml) was added. The diluted reaction was washed with saturated sodium bicarbonate solution (2x30 ml) and dried over sodium sulfate before all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was dried under high vacuum for 5 h to obtain pure **194** as colourless oil (137 mg, 459 μmol , quant.).

- TLC:** $R_f = 0.96$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).
- $^1\text{H-NMR}$:** 300 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.20$ (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.78 (dd, 1H, $J = 1.0$ Hz, 8.4 Hz, 4-H), 6.70 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2-H), 6.43 (dd, 1H, $J = 74.0$ Hz, 76.8 Hz, 10-H), 5.15 (s, 1H, 6-Ha), 5.02 (s, 1H, 6-Hb), 4.59 (p, 1H, $J = 7.8$ Hz, 5a-H), 4.23-4.36 (m, 2H, 11-H₂), 4.00-4.16 (m, 2H, 12-H₂), 2.14 (d, 2H, $J = 2.1$ Hz, 7a-H₂), 1.85 (s, 3H, 9-H₃) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$:** 75 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 158.1$ (1-C), 151.3 (4a-C), 143.2 (8-C), 130.7 (3-C), 117.3 (dd, $J = 255.2$ Hz, 257.0 Hz, 10-C), 115.3 (4-C), 113.9 (6-C), 113.5 (2-C), 104.7 (8a-C), 78.5 (5a-C), 65.7 (11-C), 65.2 (12-C), 39.4 (7a-C), 18.3 (9-C) ppm.
- $^{19}\text{F-NMR}$:** 282 MHz, CDCl_3 ; $\delta = -79.6$ (q, $J = 169.9$ Hz, 2F, 10-F₂) ppm.
- HRMS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{O}_4$: 299.1089, found: 299.1089.
- FT-IR:** Film; $\tilde{\nu} = 3483$ (s), 2988 (s), 1692 (s), 1610 (s), 1576 (s), 1470 (s), 1358 (s), 1326 (s), 1275 (s), 1227 (s), 1177 (m), 1125 (s), 1096 (m), 1042 (s), 984 (s), 888 (s), 814 (s), 740 (s), 667 (s), 596 (s), 555 (s) cm^{-1} .

E.2.29 5-(Difluoromethoxy)-2-(2-methyloxiran-2-yl)spiro[chromane-4,2'-[1,3]dioxolane] (346)



194 [298.29]	1.00 equiv.	0.248 mmol	74.0 mg
DMDO (0.055M/acetone)	3.33 equiv.	0.825 mmol	15.0 ml

Alkene **194** (74.0 mg, 0.248 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in freshly prepared 0.055M dimethyldioxirane solution (15.0 ml, 0.825 mmol, 3.33 equiv.) and stirred for 3 h at room temperature. All volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was dried

under high vacuum for 2 h. Epoxide **346** was obtained as colourless wax (78.0 mg, 0.248 mmol, d.r. 1:1, quant.).

TLC: $R_f = 0.82$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.20$ (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.78 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz, 4-H), 6.70 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, 2-H), 6.41 (dd, 1H, $J = 73.8$ Hz, 76.8 Hz, 10-H), 4.24-4.34 (m, 2H, 11-H₂), 4.08 (pd, 2H, $J = 3.1$ Hz, 6.0 Hz, 12-H₂), 3.95 (ddd, 1H, $J = 3.4$ Hz, 11.2 Hz, 41.7 Hz, 5a-H), 2.87 (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz, 18.1 Hz, 6-Ha), 2.72 (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz, 15.8 Hz, 6-Hb), 1.95-2.19 (m, 2H, $J = 7a\text{-H}_2$), 1.44 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz, 9-H₃) ppm.

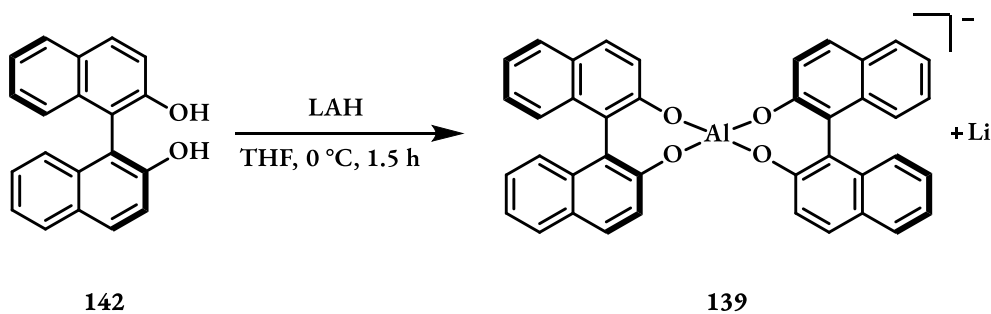
$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 157.6$ (1-C), 151.2 (4a-C), 130.7 (3-C), 117.2 (dd, $J = 255.3$ Hz, 157.3 Hz, 10-C), 115.4 (8a-C), 115.3 (4-C), 113.1 (2-C), 104.4 (8-C), 78.1 (5a-C), 65.7 (11-C), 65.3 (12-C), 57.3 (5-C), 53.9 (6-C), 36.8 (7a-C), 17.2 (9-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$: 282 MHz, CDCl_3 ; $\delta = -79.6$ (q, $J = 169.9$ Hz, 2F, 10-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{O}_5$: 315.1039, found: 315.1040.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu} = 2979$ (w), 2904 (w), 1613 (m), 1584 (w), 1464 (m), 1381 (w), 1310 (m), 1256 (w), 1233 (w), 1174 (w), 1116 (m), 1040 (s), 988 (w), 947 (m), 900 (w), 865 (w), 837 (w), 800 (w), 735 (m), 649 (w), 597 (w) cm^{-1} .

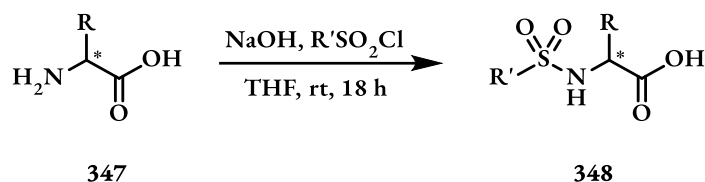
E.2.30 Lithium bis((*S*)-1,1'-binaphth-2-olato)aluminate (**139**)^[73]



(<i>S</i>)-Binol 139 [286.32]	1.00 equiv.	2.50 mmol	716 mg
LAH [37.95]	0.50 equiv.	1.25 mmol	48.0 mg

A solution of (*S*)-Binol (**139**) (716 mg, 2.50 mmol, 1.00 equiv.) in tetrahydrofuran (5 ml) was added dropwise to a suspension of lithium aluminium hydride (48.0 mg, 1.25 mmol, 0.50 equiv.) in tetrahydrofuran (5 ml) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then for further 1.5 h at room temperature. The precipitate was allowed to settle over night and the clear supernatant was used for synthesis.

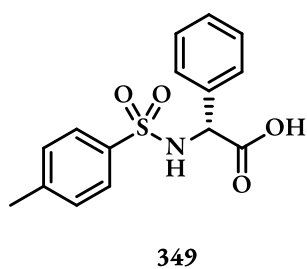
E.2.31 General procedure 1 for the *N*-sulfonylations of amino acids **348**:



347	1.00 equiv.	6.62 mmol	
NaOH (1.5M/aq.)	2.50 equiv.	16.5 mmol	11.0 ml
Sulfonylchloride	1.20 equiv.	7.94 mmol	

A solution of sulfonylchloride (7.94 mmol, 1.20 equiv.) in tetrahydrofuran (11 ml) was added to a solution of amino acid **347** (6.62 mmol, 1.00 equiv.) in 1.5M sodium hydroxide solution (11 ml) at room temperature. The mixture was stirred for 18 h and then acidified with concentrated hydrochloric acid to pH 1-2. If precipitation formed/remained after the acidification, the mixture was filtered and the aqueous layer of the filtrate was extracted with diethyl ether (2x10 ml). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated under reduced pressure and purified via recrystallization from diethyl ether if not noted otherwise.

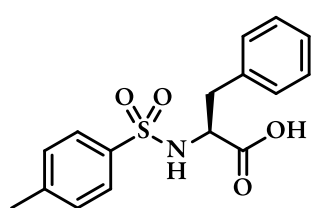
E.2.31.1 (*R*)-2-((4-Methylphenyl)sulfonamido)-2-phenylacetic acid **349**:



Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; white solid (1.52 g, 4.97 mmol, 75%). **TLC**: R_f = 0.28 (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.93 (s, 1H, 1-OH), 8.62 (d, 1H, J = 9.1 Hz, NH), 7.62 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2x8-H), 7.16-7.35 (m, 7 H, 2x8-H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H), 4.86 (d, 1H, J = 9.1 Hz, 2-H), 2.33 (s, 3H, 11-H₃)

ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 170.9 (1-C), 142.4 (7-C), 138.2 (10-C), 136.7 (3-C), 129.2 (4-C), 128.3 (5-C), 127.8 (6-C), 127.2 (9-C), 126.5 (8-C), 59.5 (2-C), 20.9 (11-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: *m/z* calc. for C₁₅H₁₅O₄NSNa: 328.0619, found: 328.0622. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3320 (w), 3090 (w), 2970 (w), 1728 (m), 1689 (w), 1595 (w), 1495 (w), 1454 (w), 1373 (w), 1344 (m), 1282 (w), 1247 (w), 1206 (w), 1166 (s), 1089 (m), 1068 (w), 1030 (w), 918 (w), 894 (m), 859 (w), 808 (m), 718 (w), 684 (s), 625 (w), 588 (m), 564 (w), 528 (s), 479 (w) cm⁻¹. **m.p.**: 175 °C (Et₂O).

E.2.31.2 Tosyl-L-phenylalanine 350:

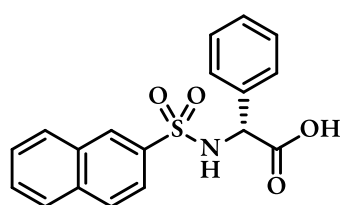


350

Prepared according to general procedure **1** from L-phenylalanine; white solid (1.37 g, 4.30 mmol, 65%). **TLC**: *R_f* = 0.30 (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 12.69 (s, 1H, 1-OH), 8.17 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, NH), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2x9-H), 7.03-7.30 (m, 7H, 2x10-H, 2x5-H, 2x6-H, 7-H), 3.85 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, 14.5 Hz, 2-H), 2.82

(ddd, 2H, *J* = 7.3 Hz, 13.7 Hz, 22.5 Hz, 3-H₂), 2.34 (s, 3H, 12-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 172.2 (1-C), 142.2 (8-C), 138.2 (11-C), 136.7 (4-C), 129.2 (10-C), 129.1 (6-C), 128.1 (9-C), 126.4 (7-C), 126.3 (5-C), 57.3 (2-C), 37.8 (3-C), 20.9 (12-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: *m/z* calc. for C₁₆H₁₇O₄NSNa: 342.0776, found: 342.0780. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3319 (w), 3024 (w), 2924 (w), 1710 (m), 1692 (w), 1597 (w), 1495 (w), 1454 (w), 1419 (w), 1389 (w), 1328 (m), 1274 (w), 1221 (w), 1192 (w), 1157 (s), 1088 (m), 1024 (w), 932 (m), 901 (w), 844 (w), 817 (m), 753 (m), 700 (s), 658 (m), 584 (w), 554 (s), 491 (m), 444 (w) cm⁻¹. **m.p.**: 162 °C (Et₂O).

E.2.31.3 (*R*)-2-(Naphthalene-2-sulfonamido)-2-phenylacetic acid 351:



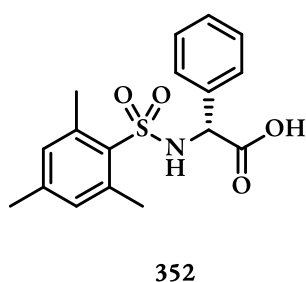
351

Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; white solid (1.58 g, 4.63 mmol, 70%). **TLC**: *R_f* = 0.28 (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 12.90 (s, 1H, 1-OH), 8.81 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, NH), 8.34 (s, 1H, 8-H), 8.07 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 15-H), 7.94-8.03 (m, 2H, 10-H, 13-H), 7.77 (dd, 1H, *J* = 1.7 Hz, 8.7 Hz,

16-H), 7.58-7.73 (m, 2H, 11-H, 12-H), 7.25-7.31 (m, 2H, 2x5-H), 7.12-7.24 (m, 3H, 2x4-H, 6-H) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 170.8 (1-C), 138.0 (7-C), 136.5 (14-C), 134.0 (3-C), 131.5

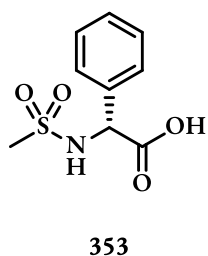
(9-C), 129.1 (10-C), 128.8 (13-C), 128.5 (15-C), 128.2 (4-C), 127.8 (11-C), 127.7 (6-C), 127.3 (12-C), 127.2 (8-C), 127.2 (5-C), 122.4 (16-C), 59.6 (2-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{18}H_{15}O_4NSNa$: 364.0619, found: 364.0610. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3335 (w), 3225 (w), 1736 (s), 1497 (w), 1454 (w), 1430 (w), 1324 (s), 1231 (w), 1150 (w), 1124 (w), 1088 (w), 1068 (s), 1026 (w), 973 (w), 954 (w), 919 (w), 895 (w), 877 (m), 829 (m), 759 (m), 711 (w), 668 (s), 637 (m), 615 (m), 581 (m), 546 (w), 531 (m), 488 (s), 461 (w) cm^{-1} . **m.p.**: 191 °C (Et_2O).

E.2.31.4 (*R*)-2-Phenyl-2-((2,4,6-trimethylphenyl)sulfonamido)acetic acid 352:



Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; white solid (1.30 g, 3.91 mmol, 59%). **TLC**: R_f = 0.26 (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.92 (s, 1H, 1-OH), 8.52 (d, 1H, J = 9.7 Hz, NH), 7.23-7.36 (m, 5H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H), 6.95 (s, 2H, 2x9-H), 4.76 (d, 1H, J = 9.6 Hz, 2-H), 2.55 (s, 6H, 2x12- H_3), 2.22 (s, 3H, 11- H_3) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 171.1 (1-C), 141.4 (7-C), 138.5 (8-C), 136.7 (10-C), 134.6 (3-C), 131.5 (9-C), 128.3 (4-C), 127.8 (6-C), 127.2 (5-C), 58.8 (2-C), 22.5 (12-C), 20.3 (11-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{17}H_{19}O_4NSNa$: 356.0932, found: 356.0930. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3190 (w), 3032 (w), 2974 (w), 1738 (s), 1600 (w), 1564 (w), 1455 (w), 1376 (m), 1343 (w), 1294 (s), 1245 (m), 1209 (w), 1172 (m), 1141 (s), 1094 (m), 1065 (w), 1029 (w), 924 (w), 897 (m), 851 (w), 805 (m), 764 (w), 715 (m), 682 (m), 639 (s), 583 (w), 570 (m), 512 (s) cm^{-1} . **m.p.**: 136 °C (Et_2O).

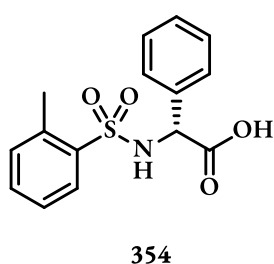
E.2.31.5 (*R*)-2-(Methylsulfonamido)-2-phenylacetic acid 353:



Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; white solid (1.15 g, 5.03 mmol, 76%). **TLC**: R_f = 0.20 (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 13.07 (s, 1H, 1-OH), 8.08 (d, 1H, J = 8.7 Hz, NH), 7.17-7.58 (m, 5H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H), 5.02 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 2-H), 2.80 (s, 3H, 7- H_3) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 171.6 (1-C), 137.2 (3-C), 128.5 (4-C), 128.0 (6-C), 127.5 (5-C), 59.4 (2-C), 41.1 (7-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_9H_{11}O_4NSNa$: 252.0306, found: 252.0307. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3231 (m), 2937 (w), 1736 (w), 1720 (m), 1457 (w), 1435 (w), 1364 (w), 1307 (s), 1244 (w), 1184 (w), 1142 (s), 1094 (w), 1074 (m), 1031 (w), 982 (m),

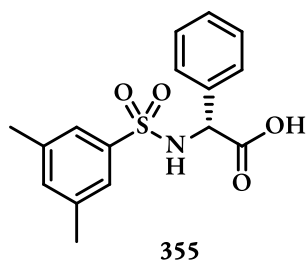
925 (w), 895 (w), 865 (w), 763 (s), 715 (w), 694 (m), 655 (m), 618 (w), 577 (w), 545 (w), 520 (w), 501 (s) cm^{-1} . **m.p.:** 127 °C (Et_2O).

E.2.31.6 (*R*)-2-((2-Methylphenyl)sulfonamido)-2-phenylacetic acid **354**:



Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; pale brown solid (1.23 g, 4.03 mmol, 61%). **TLC:** R_f = 0.27 (ethyl acetate). **^1H -NMR:** 300 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 12.93 (s, 1H, 1-OH), 8.76 (d, 1H, J = 9.6 Hz, NH), 7.81 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 8-H), 7.45 (td, 1H, J = 1.3 Hz, 7.5 Hz, 10-H), 7.15-7.35 (m, 7H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H, 2x9-H), 4.80 (d, 1H, J = 9.6 Hz, 2-H), 2.53 (s, 3H, 13- H_3) ppm. **^{13}C -NMR:** 75 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 171.0 (1-C), 138.7 (7-C), 136.9 (12-C), 136.7 (3-C), 132.4 (10-C), 132.2 (11-C), 128.4 (8-C), 128.3 (4-C), 127.9 (6-C), 127.2 (5-C), 125.9 (9-C), 59.2 (2-C), 19.8 (13-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NSNa}$: 328.0619, found: 328.0620. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3298 (m), 3059 (w), 2983 (w), 1713 (s), 1660 (w), 1455 (w), 1421 (w), 1329 (m), 1281 (w), 1162 (s), 1092 (w), 1065 (w), 1032 (w), 930 (m), 862 (w), 806 (w), 757 (m), 696 (s), 606 (w), 585 (s), 536 (w), 488 (m), 452 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 137 °C (Et_2O).

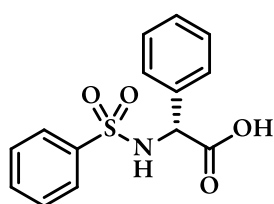
E.2.31.7 (*R*)-2-((3,5-Dimethylphenyl)sulfonamido)-2-phenylacetic acid **355**:



Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; white solid (1.40 g, 4.37 mmol, 66%). **TLC:** R_f = 0.29 (ethyl acetate). **^1H -NMR:** 300 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 12.95 (s, 1H, 1-OH), 8.58 (d, 1H, J = 9.2 Hz, NH), 7.12-7.35 (m, 8H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H, 2x8-H, 10-H), 4.87 (d, 1H, J = 9.1 Hz, 2-H), 2.25 (s, 6H, 2x11- H_3) ppm. **^{13}C -NMR:** 75 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 170.1 (1-C), 140.8 (7-C), 138.1 (9-C), 136.6 (3-C), 133.4 (10-C), 128.2 (4-C), 127.9 (6-C), 127.3 (5-C), 124.0 (8-C), 59.6 (2-C), 20.6 (11-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NSNa}$: 342.0776, found: 342.0770. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3323 (w), 3068 (w), 2965 (w), 2920

(w), 1724 (m), 1684 (w), 1607 (w), 1461 (w), 1371 (w), 1345 (m), 1310 (w), 1281 (w), 1246 (w), 1204 (w), 1160 (s), 1097 (m), 1070 (w), 1046 (w), 921 (m), 889 (w), 851 (m), 716 (w), 674 (s), 615 (m), 595 (w), 543 (m), 484 (m), 417 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 181 °C (Et_2O).

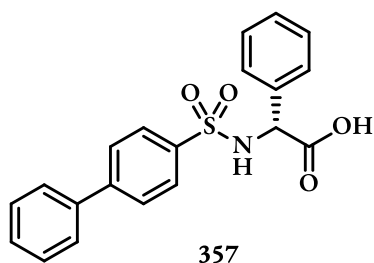
E.2.31.8 (*R*)-2-Phenyl-2-(phenylsulfonamido)acetic acid **356**:



356

Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; white solid (1.37 g, 4.70 mmol, 71%). **TLC:** R_f = 0.25 (ethyl acetate). **¹H-NMR:** 300 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 12.94 (s, 1H, 1-OH), 8.71 (d, 1H, J = 9.1 Hz, NH), 7.68-7.76 (m, 2H, 2x8-H), 7.41-7.57 (m, 3H, 2x9-H, 10-H), 7.20-7.30 (m, 5H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H), 4.90 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H) ppm. **¹³C-NMR:** 75 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 170.9 (1-C), 141.1 (7-C), 136.5 (3-C), 132.2 (10-C), 128.8 (8-C), 128.3 (4-C), 127.9 (6-C), 127.3 (9-C), 126.4 (5-C), 59.6 (2-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NSNa}$: 314.0463, found: 314.0458. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3332 (w), 3064 (w), 2964 (w), 1731 (m), 1691 (w), 1456 (w), 1376 (w), 1342 (m), 1285 (w), 1245 (w), 1204 (w), 1169 (s), 1090 (m), 1071 (w), 922 (w), 895 (w), 863 (m), 836 (w), 757 (m), 725 (m), 690 (m), 664 (s), 624 (w), 600 (s), 577 (m), 527 (m), 489 (w), 434 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 194 °C (Et_2O).

E.2.31.9 (*R*)-2-([1,1'-Biphenyl]-4-sulfonamido)-2-phenylacetic acid **357**:

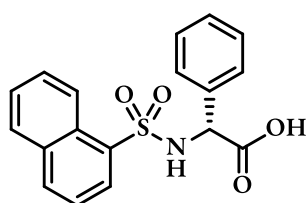


357

Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; white solid (1.65 g, 4.50 mmol, 68%). **TLC:** R_f = 0.31 (ethyl acetate). **¹H-NMR:** 300 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 12.96 (s, 1H, 1-OH), 8.76 (d, 1H, J = 9.3 Hz, NH), 7.66-7.82 (m, 6H, 2x8-H, 2x9-H, 2x12-H), 7.38-7.56 (m, 3H, 2x13-H, 14-H), 7.20-7.32 (m, 5H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H), 4.94 (d, 1H, J = 9.3 Hz, 2-H) ppm. **¹³C-NMR:** 75 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 170.9 (1-C), 143.7 (7-C), 139.8 (11-C), 138.6 (3-C), 136.5 (10-C), 129.1 (4-C), 128.4 (14-C), 128.3 (13-C), 127.8 (6-C), 127.3 (5-C), 127.2 (8-C), 127.0 (12-C), 126.9 (9-C), 59.6 (2-C) ppm. **HRMS (ESI+):**

m/z calc. for $C_{20}H_{17}O_4NSNa$: 390.0776, found: 390.0781. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3314 (w), 1732 (s), 1592 (w), 1480 (w), 1455 (w), 1433 (w), 1396 (w), 1324 (m), 1158 (w), 1129 (w), 1085 (s), 1068 (w), 1029 (w), 1004 (w), 922 (m), 896 (w), 840 (w), 765 (s), 712 (w), 673 (s), 650 (w), 596 (s), 579 (w), 551 (w), 514 (m), 456 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 235 °C (Et₂O).

E.2.31.10 (R)-2-(Naphthalene-1-sulfonamido)-2-phenylacetic acid 358:



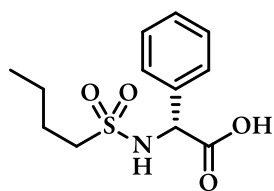
358

Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; pale yellow solid (1.22 g, 3.58 mmol, 54%). **TLC:** R_f = 0.31 (ethyl acetate).

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.88 (s, 1H, 1-OH), 9.02 (d, 1H, J = 9.4 Hz, NH), 8.70 (d, 1H, J = 8.3 Hz, 9-H), 8.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz, 14-H), 8.10 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, 7.3 Hz, 16-H), 8.00 (dd, 1H, J = 1.9 Hz,

7.5 Hz, 12-H), 7.58-7.70 (m, 2H, 15-H, 10-H), 7.55 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 8.0 Hz, 11-H), 7.10-7.21 (m, 5H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H), 4.89 (d, 1H, J = 9.4 Hz, 2-H) ppm. **¹³C-NMR:** 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 171.0 (1-C), 136.4 (7-C), 135.9 (3-C), 133.8 (13-C), 133.7 (14-C), 128.6 (8-C), 128.4 (12-C), 128.1 (4-C), 127.8 (15-C), 127.6 (9-C), 127.6 (6-C), 127.1 (5-C), 126.6 (11-C), 125.1 (10-C), 124.2 (16-C), 59.4 (2-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for $C_{18}H_{15}O_4NSNa$: 364.0619, found: 364.0612. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3351 (w), 3060 (w), 2950 (w), 1726 (w), 1689 (m), 1593 (w), 1499 (w), 1456 (w), 1376 (w), 1329 (s), 1284 (w), 1241 (m), 1204 (m), 1161 (s), 1135 (w), 1103 (m), 1071 (w), 1027 (w), 978 (m), 926 (m), 895 (m), 860 (w), 825 (w), 799 (s), 764 (s), 718 (m), 680 (s), 650 (m), 625 (w), 599 (m), 575 (s), 533 (w), 500 (m), 437 (w), 421 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 204 °C (Et₂O).

E.2.31.11 (R)-2-(Butylsulfonamido)-2-phenylacetic acid 359:



359

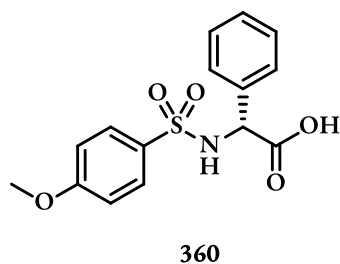
Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; white solid (682 mg, 2.52 mmol, 38%). **TLC:** R_f = 0.21 (ethyl acetate). **¹H-NMR:**

300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 13.02 (s, 1H, 1-OH), 8.12 (d, 1H, J = 9.2 Hz, NH), 7.25-7.40 (m, 5H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H), 4.99 (d, 1H, J = 9.2 Hz, 2-H), 2.78-2.90 (m, 2H, 7-H₂), 1.44-1.65 (m, 2H, 8-H₂), 1.16-1.32 (m, 2H, 9-H₂),

0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz, 10-H₃) ppm. **¹³C-NMR:** 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 171.7 (1-C), 137.5 (3-C), 128.5 (4-C), 128.0 (6-C), 127.5 (5-C), 59.3 (2-C), 52.4 (7-C), 24.9 (8-C), 20.7 (9-C), 13.3 (10-C)

ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{12}H_{17}O_4NSNa$: 294.0776, found: 294.0778. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3344 (w), 3086 (w), 2958 (m), 2872 (w), 1721 (s), 1679 (w), 1495 (w), 1462 (w), 1377 (m), 1320 (s), 1287 (w), 1244 (m), 1206 (w), 1177 (m), 1148 (s), 1111 (m), 1074 (w), 931 (m), 894 (m), 868 (w), 792 (w), 766 (w), 717 (m), 694 (m), 663 (s), 619 (w), 567 (s), 498 (m), 419 (w) cm^{-1} . **m.p.**: 111 °C (Et₂O).

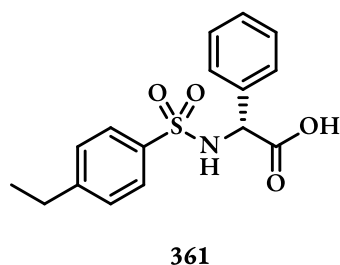
E.2.31.12 (*R*)-2-((4-Methoxyphenyl)sulfonamido)-2-phenylacetic acid **360**:



Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; pale yellow solid (1.38 g, 4.30 mmol, 65%). **TLC**: R_f = 0.19 (ethyl acetate).

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.90 (s, 1H, 1-OH), 8.55 (d, 1H, J = 9.3 Hz, NH), 7.65 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 2x8-H), 7.21-7.30 (m, 5H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H), 6.98 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 2x9-H), 4.85 (d, 1H, J = 9.3 Hz, 2-H), 3.79 (s, 3H, 11-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 171.0 (1-C), 162.0 (10-C), 136.6 (7-C), 132.7 (3-C), 128.7 (4-C), 128.3 (5-C), 127.9 (6-C), 127.3 (8-C), 113.9 (9-C), 59.5 (2-C), 55.6 (11-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{15}H_{15}O_5NSNa$: 344.0569, found: 344.0573. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3301 (m), 1731 (s), 1599 (m), 1498 (m), 1456 (w), 1439 (w), 1340 (w), 1321 (m), 1266 (m), 1155 (w), 1132 (s), 1084 (m), 1067 (w), 1018 (m), 921 (m), 895 (w), 843 (w), 821 (w), 803 (w), 754 (w), 710 (w), 677 (s), 644 (w), 586 (w), 563 (s), 534 (m), 500 (w), 481 (w) cm^{-1} . **m.p.**: 174 °C (Et₂O).

E.2.31.13 (*R*)-2-((4-Ethylphenyl)sulfonamido)-2-phenylacetic acid **361**:

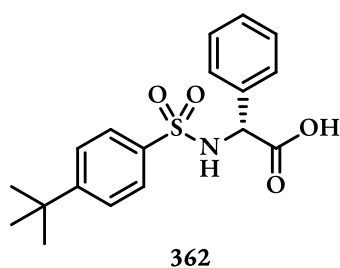


Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; white solid (1.52 g, 4.77 mmol, 72%). **TLC**: R_f = 0.22 (ethyl acetate).

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.94 (s, 1H, 1-OH), 8.63 (d, 1H, J = 9.2 Hz, NH), 7.62 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2x8-H), 7.11-7.35 (m, 7H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H, 2x9-H), 4.87 (d, 1H, J = 9.1 Hz, 2-H), 2.62 (q, 2H, J = 7.6 Hz, 11-H₂), 1.16 (t, 3H, J = 7.6 Hz, 12-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 171.0 (1-C), 148.4 (10-C), 138.5 (7-C), 136.6 (3-C), 128.3 (4-C), 128.1 (5-C), 127.8 (8-C), 127.3 (9-C), 126.6 (6-C), 59.6 (2-C), 28.0 (11-C), 15.2 (12-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for

$C_{16}H_{17}O_4NSNa$: 342.0776, found: 342.0777. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3327 (w), 3089 (w), 2962 (w), 2933 (w), 1729 (m), 1691 (w), 1596 (w), 1458 (w), 1373 (w), 1341 (m), 1248 (w), 1206 (w), 1167 (s), 1091 (m), 1071 (w), 920 (w), 895 (m), 857 (m), 817 (m), 789 (w), 718 (m), 673 (s), 622 (w), 593 (s), 566 (m), 526 (m) cm^{-1} . **m.p.**: 181 °C (Et_2O).

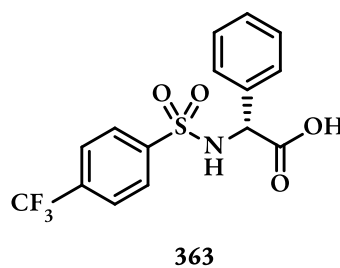
E.2.31.14 (R)-2-((4-(*tert*-Butyl)phenyl)sulfonamido)-2-phenylacetic acid **362**:



Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; pale yellow solid (1.38 g, 3.97 mmol, 60%). **TLC**: R_f = 0.22 (ethyl acetate).

¹H-NMR: 300 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 12.96 (s, 1H, 1-OH), 8.63 (d, 1H, J = 9.3 Hz, NH), 7.60 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 2x8-C), 7.43 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 2x9-H), 7.13-7.29 (m, 5H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H), 4.89 (d, 1H, J = 9.3 Hz, 2-H), 1.26 (s, 9H, 3x12- H_3) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 171.0 (1-C), 155.0 (10-C), 138.2 (7-C), 136.4 (3-C), 128.2 (4-C), 127.7 (6-C), 127.3 (5-C), 126.3 (8-C), 125.5 (9-C), 59.6 (2-C), 34.7 (11-C), 30.8 (12-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{18}H_{21}O_4NSNa$: 370.1089, found: 370.1090. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3333 (w), 3180 (w), 2961 (w), 2870 (w), 1728 (m), 1690 (w), 1595 (w), 1494 (w), 1459 (w), 1400 (w), 1368 (w), 1343 (m), 1274 (w), 1245 (w), 1201 (w), 1166 (s), 1088 (m), 1069 (w), 1031 (w), 920 (w), 892 (m), 866 (w), 841 (w), 828 (w), 757 (m), 717 (m), 696 (w), 664 (s), 626 (m), 588 (s), 554 (m), 530 (w), 508 (w), 420 (w) cm^{-1} . **m.p.**: 167 °C (Et_2O).

E.2.31.15 (R)-2-Phenyl-2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonamido)acetic acid **363**:

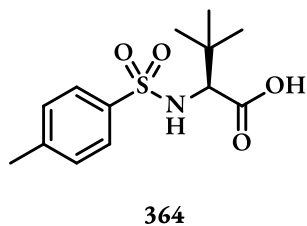


Prepared according to general procedure **1** from D-phenylglycine; white solid (1.88 g, 5.23 mmol, 79%). **TLC**: R_f = 0.25 (ethyl acetate).

¹H-NMR: 300 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 13.05 (s, 1H, 1-OH), 9.01 (d, 1H, J = 9.4 Hz, NH), 7.89 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2x8-H), 7.81 (d, 2H, J = 8.4 Hz, 2x9-H), 7.15-7.29 (m, 5H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H), 4.97 (d, 1H, J = 9.4 Hz, 2-H) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, $DMSO-d_6$; δ = 170.7 (1-C), 144.9 (7-C), 136.1 (3-C), 131.9 (q, J = 32.3, 10-C), 128.3 (4-C), 127.9 (6-C), 127.5 (5-C), 127.4 (8-C), 125.9 (q, J = 3.6 Hz, 9-C), 123.9 (q, J = 272.9 Hz, 11-C), 69.7 (2-C) ppm. **¹⁹F-NMR**: 282 MHz, $DMSO-d_6$; δ = -61.6 (11- F_3) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{15}H_{12}O_4F_3NSNa$: 382.0337, found: 382.0340. **FT-IR**: Film;

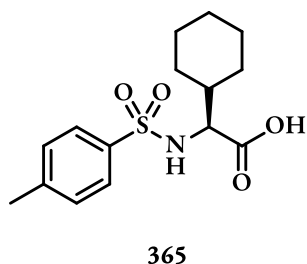
$\tilde{\nu}$ = 3298 (w), 2975 (w), 1694 (m), 1459 (w), 1406 (m), 1351 (w), 1320 (s), 1264 (w), 1219 (w), 1172 (w), 1145 (s), 1111 (w), 1093 (m), 1062 (m), 1017 (w), 927 (m), 899 (w), 839 (m), 715 (s), 693 (w), 614 (s), 597 (w), 527 (m), 490 (w), 430 (m) cm^{-1} . **m.p.:** 131 °C (Et_2O).

E.2.31.16 (*S*)-3,3-Dimethyl-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)butanoic acid **364**:



Prepared according to general procedure **1** from *L*-*tert*-leucine; white solid (1.42 g, 4.97 mmol, 79%). **TLC:** R_f = 0.23 (ethyl acetate). **¹H-NMR:** 300 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 12.48 (s, 1H, 1-OH), 7.82 (d, 1H, J = 9.9 Hz, NH), 7.65 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2x6-H), 7.34 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2x7-H), 3.40 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 2-H), 2.36 (s, 3H, 9-H₃), 0.88 (s, 9H, 3x4-H₃) ppm. **¹³C-NMR:** 75 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 171.5 (1-C), 142.4 (5-C), 138.2 (8-C), 129.3 (7-C), 126.6 (8-C), 64.3 (2-C), 33.7 (3-C), 26.5 (4-C), 21.0 (9-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{NSNa}$: 308.0932, found: 308.0931. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3294 (w), 2964 (w), 2875 (w), 1704 (s), 1598 (w), 1468 (w), 1410 (w), 1373 (w), 1328 (s), 1278 (w), 1227 (w), 1186 (w), 1155 (s), 1112 (w), 1092 (m), 1037 (w), 1016 (w), 923 (m), 806 (m), 718 (m), 674 (m), 659 (w), 567 (s), 549 (w), 450 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 241 °C (Et_2O).

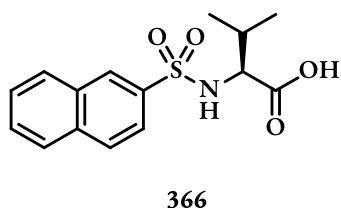
E.2.31.17 (*S*)-2-Cyclohexyl-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)acetic acid **365**:



Prepared according to general procedure **1** from *L*-cyclohexylglycine; white solid (1.44 g, 4.63 mmol, 70%). **TLC:** R_f = 0.23 (ethyl acetate). **¹H-NMR:** 300 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 12.51 (s, 1H, 1-OH), 7.90 (d, 1H, J = 9.3 Hz, NH), 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2x9-H), 7.33 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2x8-H), 3.48 (dd, 1H, J = 6.4 Hz, 9.2 Hz, 2-H), 2.36 (s, 3H, 11-H₃), 1.37-1.67 (m, 6H, Cy), 0.82-1.23 (m, 5H, Cy) ppm. **¹³C-NMR:** 75 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 172.1 (1-C), 142.3 (7-C), 138.4 (10-C), 129.3 (9-C), 126.5 (8-C), 60.6 (2-C), 29.0 (3-C), 28.0 (6-C), 25.6 (11-C), 25.3 (4-C), 20.9 (5-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NSNa}$: 334.1089, found: 334.1093. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3290 (w), 2921 (m), 2852 (w), 1692 (m), 1598 (w), 1444 (w), 1403 (w), 1336 (m), 1259 (w), 1235 (w), 1160 (s), 1121 (w), 1089 (m), 1040 (w), 1012 (w), 971 (w), 925 (m),

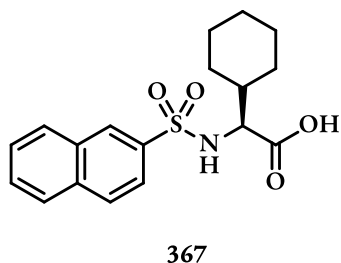
905 (w), 875 (w), 846 (w), 810 (m), 702 (m), 663 (s), 587 (w), 536 (s), 485 (w), 443 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 197 °C (Et_2O).

E.2.31.18 (Naphthalen-2-ylsulfonyl)-L-valine 366:



Prepared according to general procedure **1** from L-valin; white solid (1.26 g, 4.10 mmol, 62%). **TLC:** R_f = 0.28 (ethyl acetate). **$^1\text{H-NMR}$:** 300 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 12.50 (s, 1H, 1-OH), 8.39 (s, 1H, 6-H), 7.99-8.17 (m, 4H, 8-H, 11-H, 13-H, NH), 7.82 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 8.7 Hz, 14-H), 7.60-7.73 (m, 2H, 9-H, 10-H), 3.59 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 9.3 Hz, 2-H), 1.94 (dq, 1H, J = 6.7 Hz, 13.3 Hz, 3-H), 0.80 (dd, 6H, J = 6.9 Hz, 8.4 Hz, 2x4- H_3) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$:** 75 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 172.1 (1-C), 138.2 (5-C), 134.1 (12-C), 131.6 (7-C), 129.2 (13-C), 128.9 (8-C), 128.5 (11-C), 127.7 (6-C), 127.4 (9-C), 127.1 (10-C), 122.6 (14-C), 61.3 (2-C), 30.4 (3-C), 19.0 (4a-C), 17.8 (4b-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NSNa}$: 330.0776, found: 330.0775. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3274 (m), 3058 (w), 2966 (w), 2877 (w), 1693 (s), 1450 (w), 1418 (m), 1334 (s), 1301 (w), 1273 (w), 1227 (w), 1163 (s), 1130 (w), 1073 (m), 1044 (w), 950 (w), 930 (w), 901 (m), 862 (m), 819 (m), 745 (m), 708 (m), 658 (s), 636 (w), 618 (w), 550 (s), 473 (s) cm^{-1} . **m.p.:** 164 °C (Et_2O).

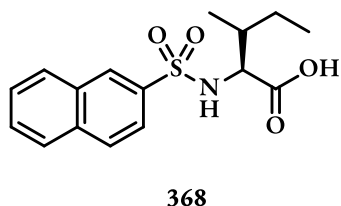
E.2.31.19 (S)-2-Cyclohexyl-2-(naphthalene-2-sulfonamido)acetic acid 367:



Prepared according to general procedure **1** from L-cyclohexylglycin; white solid (1.33 g, 3.84 mmol, 58%). **TLC:** R_f = 0.29 (ethyl acetate). **$^1\text{H-NMR}$:** 300 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 12.46 (s, 1H, 1-OH), 8.38 (s, 1H, 8-H), 7.99-8.18 (m, 4H, 10-H, 13-H, 15-H, NH), 7.81 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 8.7 Hz, 16-H), 7.59-7.72 (m, 2H, 11-H, 12-H), 3.59 (dd, 1H, J = 6.4 Hz, 9.3 Hz, 2-H), 1.34-1.74 (m, 6H, Cy), 0.83-1.27 (m, 5H, Cy) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$:** 75 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 172.0 (1-C), 138.2 (7-C), 134.1 (14-C), 131.6 (9-C), 129.2 (15-C), 128.9 (10-C), 128.5 (13-C), 127.7 (8-C), 127.4 (11-C), 127.1 (12-C), 122.6 (16-C), 60.7 (2-C), 29.0 (3-C), 27.9 (4-

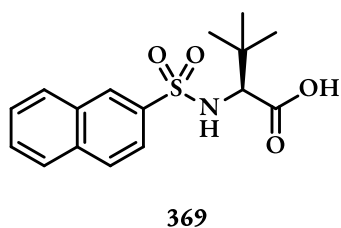
C), 25.5 (6-C), 25.3 (5-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{15}H_{17}O_4NSNa$: 370.1089, found: 370.1087. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3279 (w), 2921 (m), 2850 (w), 1691 (s), 1448 (m), 1415 (w), 1335 (s), 1267 (w), 1236 (w), 1203 (w), 1161 (s), 1130 (w), 1096 (w), 1074 (m), 952 (w), 928 (w), 904 (m), 880 (w), 864 (w), 811 (m), 747 (m), 704 (s), 660 (s), 638 (w), 618 (w), 574 (w), 552 (m), 536 (w), 491 (w), 473 (s), 431 (w) cm^{-1} . **m.p.**: 167 °C (Et₂O).

E.2.31.20 (Naphthalen-2-ylsulfonyl)-L-alloisoleucine 368:



Prepared according to general procedure **1** from L-leucine; white solid (1.28 g, 3.97 mmol, 60%). **TLC**: R_f = 0.27 (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.49 (s, 1H, 1-OH), 8.39 (s, 1H, 8-H), 7.97-8.19 (m, 4H, 10-H, 13-H, 15-H, NH), 7.81 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 8.7 Hz, 16-H), 7.60-7.73 (m, 2H, 11-H, 12-H), 3.62 (dd, 1H, J = 6.3 Hz, 9.2 Hz, 2-H), 1.58-1.74 (m, 1H, 3-H), 1.23-1.45 (m, 1H, 4a-H), 0.98-1.20 (4b-H), 0.79 (d, 3H, J = 6.8 Hz, 6-H₃), 0.73 (t, 3H, J = 7.4 Hz, 5-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 172.1 (1-C), 138.2 (7-C), 134.1 (14-C), 131.6 (9-C), 129.2 (15-C), 128.9 (10-C), 128.5 (13-C), 127.8 (8-C), 127.4 (11-C), 127.1 (12-C), 122.6 (16-C), 60.1 (2-C), 36.9 (3-C), 24.4 (4-C), 15.4 (6-C), 10.9 (5-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{16}H_{19}O_4NSNa$: 344.0932, found: 344.0930. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3278 (w), 3057 (w), 2962 (w), 2875 (w), 1692 (s), 1451 (w), 1414 (w), 1334 (s), 1271 (w), 1246 (w), 1214 (w), 1160 (s), 1129 (w), 1074 (m), 952 (w), 933 (w), 910 (m), 890 (w), 865 (w), 812 (m), 749 (w), 705 (s), 659 (s), 637 (w), 618 (m), 546 (s), 478 (s) cm^{-1} . **m.p.**: 147 °C (Et₂O).

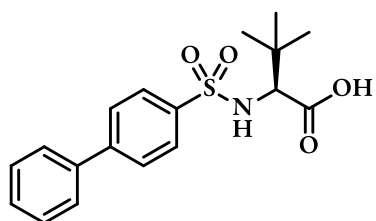
E.2.31.21 (S)-3,3-Dimethyl-2-(naphthalene-2-sulfonamido)butanoic acid 369:



Prepared according to general procedure **1** from L-*tert*-leucine; white solid (1.34 g, 4.17 mmol, 63%). **TLC**: R_f = 0.30 (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.38 (s, 1H, 1-OH), 8.38 (s, 1H, 6-H), 7.97-8.18 (m, 4H, 8-H, 11-H, 13-H, NH), 7.85 (ddd, 1H, J = 1.6 Hz, 8.7 Hz, 18.6 Hz, 14-H), 7.59-7.74 (m, 2H, 9-H, 10-H), 3.49 (d, 1H, J = 9.1 Hz, 2-H), 0.89 (s, 9H, 3x4-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 171.4 (1-C), 138.0 (5-C), 134.1 (12-C), 131.6 (7-C), 129.2 (13-C), 128.9 (8-C), 128.6 (11-C), 127.8 (6-C), 127.4

(9-C), 127.1 (10-C), 122.6 (14-C), 64.4 (2-C), 33.7 (3-C), 26.5 (4-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{16}H_{19}O_4NSNa$: 344.0932, found: 344.0936. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3337 (w), 3058 (w), 2969 (w), 2874 (w), 1698 (s), 1503 (w), 1464 (w), 1422 (w), 1374 (w), 1340 (s), 1296 (w), 1271 (w), 1230 (w), 1163 (s), 1134 (w), 1099 (w), 1076 (m), 1037 (w), 951 (m), 889 (w), 859 (w), 817 (m), 743 (m), 720 (m), 681 (m), 655 (m), 638 (w), 618 (w), 550 (s), 473 (m), 429 (w) cm^{-1} . **m.p.**: 184 °C (Et₂O).

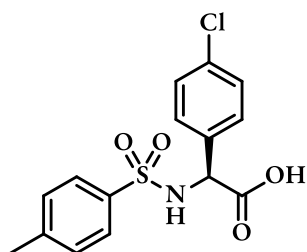
E.2.31.22 (*S*)-2-([1,1'-Biphenyl]-4-sulfonamido)-3,3-dimethylbutanoic acid 370:



370

Prepared according to general procedure **1** from *L-tert*-leucine; white solid (1.33 g, 3.84 mmol, 63%). **TLC**: R_f = 0.32 (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 12.54 (s, 1H, 1-OH), 7.99 (d, 1H, J = 10.0 Hz, NH), 7.83-7.94 (m, 2H, 2x-7H), 7.70-7.78 (m, 2H, 2x6-H), 7.37-7.56 (m, 4H, 2x10-H, 2x11-H), 3.48 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 2-H), 0.91 (s, 9H, 3x4-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 171.5 (1-C), 143.6 (5-C), 139.8 (9-C), 138.4 (8-C), 129.1 (11-C), 127.3 (6-C), 127.0 (10-C), 126.9 (12-C), 126.3 (7-C), 64.4 (2-C), 33.7 (3-C), 26.5 (4-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{18}H_{21}O_4NSNa$: 370.1089, found: 370.1089. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3341 (w), 3256 (w), 2966 (w), 2873 (w), 1705 (m), 1594 (w), 1536 (w), 1478 (w), 1417 (w), 1398 (w), 1371 (w), 1331 (w), 1292 (s), 1248 (w), 1226 (w), 1158 (s), 1098 (m), 1035 (w), 1006 (w), 906 (m), 839 (m), 762 (s), 717 (w), 679 (s), 593 (s), 568 (w), 537 (w), 520 (w), 498 (w), 416 (w) cm^{-1} . **m.p.**: 187 °C (Et₂O).

E.2.31.23 (*S*)-2-(4-Chlorophenyl)-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)acetic acid 371:

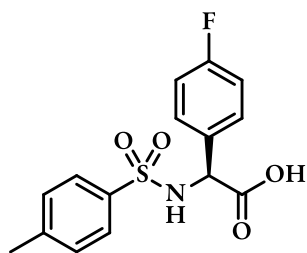


371

Prepared according to general procedure **1** from 4-chlorophenyl-*L*-glycin; white solid (1.40 g, 4.10 mmol, 62%). **TLC**: R_f = 0.30 (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 13.07 (s, 1H, 1-OH), 8.69 (d, 1H, J = 9.3 Hz, NH), 7.60 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2x9-H), 7.27-7.35 (m, 4H, 2x4-H, 2x5-H), 7.27 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2x8-H), 4.93 (d, 1H, J = 9.3 Hz, 2-H), 2.34 (s, 3H, 11-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 170.6 (1-C), 142.5 (7-C), 138.1 (10-C), 135.7 (3-C), 132.6 (6-C), 129.2 (5-C), 129.2 (4-C), 128.3 (9-C), 126.5 (8-C), 58.8 (2-C), 20.9 (11-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{15}H_{14}O_4ClNSNa$:

362.0230, found: 362.0233. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3280 (m), 1738 (s), 1492 (w), 1446 (w), 1331 (m), 1290 (w), 1233 (w), 1141 (m), 1108 (w), 1084 (s), 1015 (w), 941 (w), 905 (m), 817 (m), 759 (w), 727 (w), 706 (w), 676 (s), 651 (w), 612 (w), 592 (w), 563 (w), 546 (s), 502 (w), 475 (w), 449 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 157 °C (Et_2O).

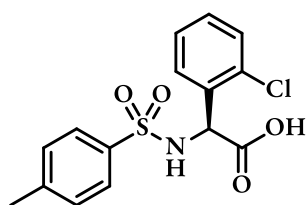
E.2.31.24 (*S*)-2-(4-Fluorophenyl)-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)acetic acid 372:



372

Prepared according to general procedure **1** from 4-fluorophenyl-L-glycin; beige solid (1.46 g, 4.50 mmol, 68%). **TLC:** R_f = 0.30 (ethyl acetate). **$^1\text{H-NMR}$:** 300 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 12.99 (s, 1H, 1-OH), 8.65 (d, 1H, J = 9.2 Hz, NH), 7.59 (d, 2H, J = 7.7 Hz, 2x8-H), 7.18-7.38 (m, 4H, 2x4-H, 2x5-H), 7.07 (t, 2H, J = 8.9 Hz, 2x9-H), 4.91 (d, 1H, J = 9.1 Hz, 2-H), 2.32 (s, 3H, 11-H₃) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$:** 75 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 170.8 (1-C), 161.7 (q, J = 242.8 Hz, 6-C), 142.4 (7-C), 138.2 (10-C), 132.9 (d, J = 3.1 Hz, 3-C), 129.4 (d, J = 8.5 Hz, 4-C), 129.2 (9-C), 126.5 (8-C), 115.1 (d, J = 21.6 Hz, 5-C), 58.8 (2-C), 20.9 (11-C) ppm. **$^{19}\text{F-NMR}$:** 282 MHz, CDCl_3 ; δ = -114.4 (6-F) ppm. **HRMS (ESI⁺):** m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{FNSNa}$: 346.0525, found: 346.0527. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3439 (w), 3279 (m), 1740 (s), 1600 (w), 1511 (m), 1443 (w), 1413 (w), 1339 (m), 1293 (w), 1234 (m), 1164 (m), 1123 (m), 1095 (w), 1073 (s), 1016 (w), 936 (w), 896 (s), 817 (m), 720 (w), 681 (s), 626 (m), 568 (s), 500 (m), 474 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 127 °C (Et_2O).

E.2.31.25 (*S*)-2-(2-Chlorophenyl)-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)acetic acid 373:

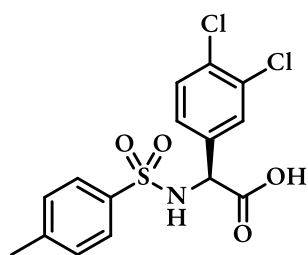


373

Prepared according to general procedure **1** from 2-chlorophenyl-L-glycin; white solid (1.23 g, 3.64 mmol, 55%). **TLC:** R_f = 0.25 (ethyl acetate). **$^1\text{H-NMR}$:** 300 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 13.12 (s, 1H, 1-OH), 8.71 (d, 1H, J = 9.1 Hz, NH), 7.57 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2x10-H), 7.29-7.44 (m, 2H, 2x11-H), 7.15-7.29 (m, 4H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 5.35 (d, J = 9.0 Hz, 2-H), 2.30 (s, 3H, 13-H₃) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$:** 75 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 170.6 (1-C), 142.9 (9-C), 138.5 (12-C), 135.1 (3-C), 132.9 (4-C), 130.0 (8-C), 129.6 (11-C), 129.6 (5-C), 129.4 (6-C), 127.8 (7-C),

126.9 (10-C), 56.5 (2-H), 21.4 (13-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{15}H_{14}O_4ClNSNa$: 362.0230, found: 362.0232. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3326 (w), 3070 (w), 2953 (w), 1741 (m), 1703 (w), 1594 (w), 1474 (w), 1448 (w), 1373 (w), 1340 (m), 1279 (w), 1213 (w), 1164 (s), 1131 (w), 1089 (m), 1052 (w), 913 (m), 877 (w), 856 (w), 809 (m), 762 (w), 743 (m), 711 (w), 685 (w), 667 (s), 644 (w), 614 (w), 586 (m), 561 (w), 532 (s), 458 (w) cm^{-1} . **m.p.**: 181 °C (Et₂O).

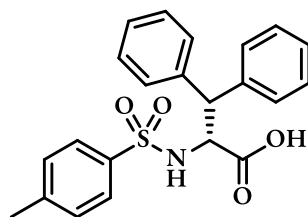
E.2.31.26 (*S*)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)acetic acid **374**:



374

Prepared according to general procedure **1** from 3,4-dichlorophenyl-L-glycin; pale yellow solid (2.83 g, 7.56 mmol, 63%). **TLC**: R_f = 0.27 (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 13.10 (s, 1H, 1-OH), 8.69 (d, 1H, J = 9.0 Hz, NH), 7.57 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2x10-H), 7.29-7.46 (m, 2H, 2x11-H), 7.13-7.30 (m, 3H, 5-H, 7-H, 8-H), 5.35 (d, J = 9.0 Hz, 2-H), 2.30 (s, 3H, 13-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 170.2 (1-C), 142.4 (9-C), 138.7 (12-C), 135.0 (3-C), 132.9 (4-C), 130.0 (8-C), 129.5 (11-C), 129.6 (5-C), 129.3 (6-C), 127.9 (7-C), 126.7 (10-C), 56.7 (2-H), 21.9 (13-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{15}H_{13}O_4Cl_2NSNa$: 395.9840, found: 395.9844. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3324 (w), 3163 (w), 2966 (w), 1726 (w), 1690 (m), 1605 (w), 1510 (m), 1452 (w), 1398 (w), 1369 (w), 1340 (w), 1306 (w), 1284 (w), 1244 (m), 1213 (w), 1167 (s), 1127 (w), 1085 (m), 1033 (w), 998 (m), 925 (w), 901 (m), 869 (w), 836 (w), 808 (m), 740 (w), 694 (m), 678 (w), 634 (w), 592 (w), 565 (m), 526 (s), 462 (w), 435 (w) cm^{-1} . **m.p.**: 151 °C (Et₂O).

E.2.31.27 (*R*)-2-((4-Methylphenyl)sulfonamido)-3,3-diphenylpropanoic acid **375**:

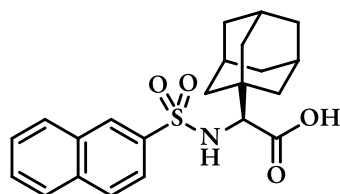


376

Prepared according to general procedure **1** from β -phenyl-D-phenylalanine; white solid (3.04 g, 7.68 mmol, 64%). **TLC**: R_f = 0.29 (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 12.33 (s, br, 1H, 1-OH), 8.31 (d, 1H, J = 9.5 Hz, NH), 7.48 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 9-H₂), 7.05-7.32 (m, 12H, 4x5-H, 4x6-H, 2x6-H, 2x10-H), 4.51 (dd, 1H, J = 9.8 Hz, 11.2 Hz, 2-H), 4.18 (d, 1H, J = 11.5 Hz, 3-H), 2.35 (s, 3H, 12-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 75 MHz, DMSO-*d*₆; δ = 171.5 (1-C), 142.1 (8-C), 140.8 (11-C), 140.4 (9-C), 138.1 (10-

C), 129.1 (5a-C), 128.3 (5b-C), 128.3 (6a-C), 128.2 (6b-C), 128.2 (4a-C), 126.8 (4b-C), 126.4 (7a-C), 126.3 (7b-C), 99.1 (2-C), 53.3 (3-C), 21.0 (12-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{22}H_{21}O_4NSNa$: 418.1089, found: 418.1091. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3295 (w), 3059 (w), 3029 (w), 1734 (w), 1706 (m), 1597 (w), 1495 (w), 1449 (w), 1383 (w), 1331 (m), 1306 (w), 1238 (w), 1184 (w), 1154 (s), 1114 (w), 1086 (m), 921 (m), 901 (w), 844 (w), 813 (m), 748 (w), 728 (w), 695 (s), 664 (m), 635 (w), 592 (w), 553 (w), 533 (s), 465 (w) cm^{-1} . **m.p.**: 176 °C (Et_2O).

E.2.31.28 (S)-2-((3S,5S,7S)-Adamantan-1-yl)-2-(naphthalene-2-sulfonamido)acetic acid 377:



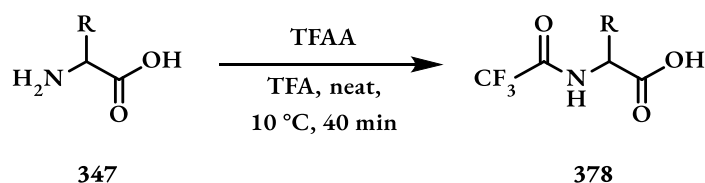
377

Prepared according to general procedure **1** from L-adamantylglycine; brown solid (1.97 g, 4.92 mmol, 48%). **TLC**: R_f = 0.33 (ethyl acetate).

¹H-NMR: 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.39 (s, br, 1H, 1-OH), 8.80 (s, 1H, 14-H), 8.39 (d, 1H, J = 9.4 Hz, NH), 8.30 (m, 1H, 21-H), 8.13 (m, 1H, 22-H), 8.01-8.08 (m, 2H, 16-H, 19-H), 7.56-7.64 (m, 2H, 17-H, 18-H), 3.20 (d, 1H, J = 11.3 Hz, 2-H), 1.66-1.96 (m, 16H, 4-H to 12-H) ppm. **¹³C-NMR**: 75

MHz, DMSO- d_6 ; δ = 174.7 (1-C), 136.6 (20-C), 137.0 (13-C), 134.0 (15-C), 129.3 (21-C), 128.1 (16-C), 128.0 (19-C), 126.2 (14-C), 126.0 (17-C), 125.9 (18-C), 123.4 (22-C), 70.0 (2-C), 38.2 (3x4-C), 36.8 (3x5-C), 28.3 (3x6-C), 24.2 (3-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for $C_{22}H_{25}O_4NSNa$: 422.1402, found: 422.1404. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3263 (w), 3057 (w), 2903 (s), 2848 (w), 1708 (s), 1663 (w), 1449 (m), 1418 (w), 1335 (s), 1238 (w), 1211 (w), 1156 (s), 1127 (w), 1073 (m), 1038 (w), 950 (w), 908 (m), 890 (w), 861 (w), 814 (s), 744 (m), 659 (s), 642 (w), 617 (w), 589 (w), 547 (m), 474 (m), 444 (w) cm^{-1} . **m.p.**: 171 °C (Et_2O).

E.2.32 General procedure 2 for the N-trifluoroacetylation of amino acids 378:



347

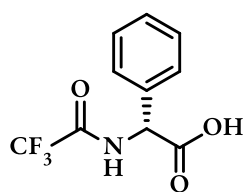
1.00 equiv.

6.62 mmol

TFAA [210.03] $\rho = 1.49$	1.20 equiv.	7.94 mmol	1.11 ml
------------------------------------	-------------	-----------	---------

Trifluoroacetic anhydride (1.11 ml, 7.94 mmol, 1.20 equiv.) was added to -10 °C cold solution of amino acid **347** (6.62 mmol, 1.00 equiv.) in trifluoroacetic acid (6.5 ml). The solution was warmed to 10 °C and stirred for 40 minutes before all volatiles were removed under reduced pressure. The crude acetylation product was purified via recrystallization from dichloromethane.

E.2.32.1 (*R*)-2-Phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetic acid **379**:



379

Prepared according to general procedure **2** from D-phenylglycine; pale yellow solid (825 mg, 3.38 mmol, 51%). **TLC**: $R_f = 0.33$ (ethyl acetate). **¹H-NMR**: 300 MHz, DMSO- d_6 ; $\delta = 13.24$ (s, 1H, 1-OH), 10.21 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, NH), 7.30-7.52 (m, 5H, 2x4-H, 2x5-H, 6-H), 5.47 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, 7-H) ppm.

¹³C-NMR: 75 MHz, DMSO- d_6 ; $\delta = 170.4$ (1-C), 156.2 (q, $J = 37.2$ Hz, 8-C),

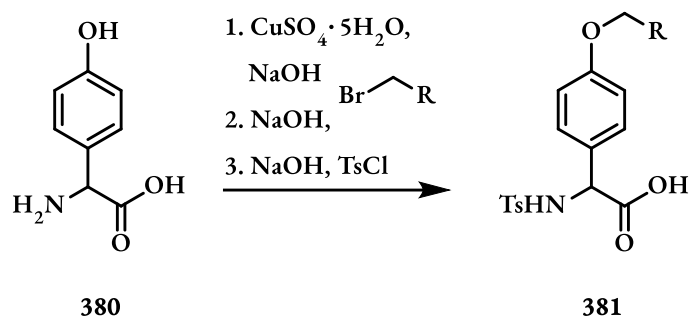
136.4 (3-C), 128.5 (4-C), 128.4 (6-C), 128.3 (5-C), 115.8 (q, $J = 287.9$ Hz, 8-C), 56.7 (2-C) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, DMSO- d_6 ; $\delta = -74.5$ (8-F₃) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for

$C_{10}H_8O_3F_3NNa$: 270.0354, found: 270.0354. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu} = 3304$ (w), 2933 (w), 1701 (s), 1551 (m), 1497 (w), 1456 (w), 1416 (w), 1366 (w), 1288 (w), 1267 (w), 1207 (w), 1182 (w), 1156 (s), 1071 (w), 975 (w), 949 (w), 902 (w), 837 (w), 729 (m), 696 (m), 642 (s), 579 (w), 514 (w), 484 (w) cm^{-1} .

m.p.: 157 °C (Et₂O).

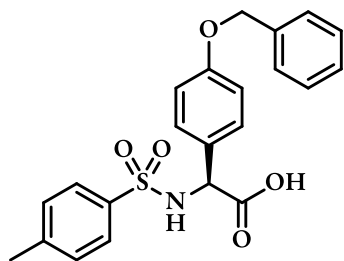
E.2.33 General procedure 3 for the *O*-benzylation and *N*-tosylation of 4-hydroxyphenylglycine **381**:



380	1.00 equiv.	12.0 mmol	2.00 g
CuSO₄·5H₂O [249.69]	0.67 equiv.	8.04 mmol	2.00 g
Benzyl bromide	1.10 equiv.	13.2 mmol	
TsCl [190.65]	1.20 equiv.	14.4 mmol	2.75 g

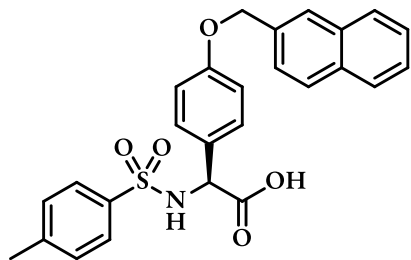
A solution of copper sulfate pentahydrate (2.00 g, 8.04 mmol, 0.67 equiv.) in water (20 ml) was added to a 50 °C warm solution of 4-hydroxyphenylglycine (**380**) (2.00 g, 12.0 mmol, 1.00 equiv.) in 1M sodium hydroxide solution (12 ml, 1.00 equiv.). The thick blue mixture was stirred for 20 min, then it was cooled to 0 °C and the blue precipitate was filtered off and washed with water (50 ml). The blue solid was suspended in methanol (40 ml) and 1M sodium hydroxide solution (12 ml, 1.00 equiv.) was added followed by the benzyl bromide. The mixture was stirred over night and the newly formed dark blue precipitate was filtered off and washed with methanol (20 ml) and water (20 ml). The solid was moved into a flask, 1M hydrochloric acid (24 ml, 2.00 equiv.) was added and the suspension was stirred for 30 min at room temperature. The beige-coloured precipitate was filtered off and washed with water (20 ml). The benzylated intermediate was dissolved in 3M sodium hydroxide solution (40 ml, 10.0 equiv.) and a solution of 4-toluenesulfonyl chloride (2.75 g, 14.4 mmol, 1.20 equiv.) in tetrahydrofuran (30 ml) was added. The mixture was stirred at room temperature over night and then acidified with concentrated hydrochloric acid to pH 1-2. If precipitation formed/remained after the acidification, the mixture was filtered and the aqueous layer of the filtrate was extracted with diethyl ether (2x50 ml). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated under reduced pressure and purified via recrystallization from methyl *tert*-butyl ether if not noted otherwise.

E.2.33.1 (*S*)-2-(4-(Benzyloxy)phenyl)-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)acetic acid **186**:

**186**

Prepared according to general procedure **3** from 4-hydroxyphenyl-L-glycin; beige solid (4.00 g, 9.72 mmol, 81%). **TLC:** R_f = 0.35 (ethyl acetate). **¹H-NMR:** 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.83 (s, 1H, 1-OH), 8.53 (d, 1H, J = 9.1 Hz, NH), 7.60 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2x8-H), 7.30-7.45 (m, 4H, 2x9-H, 2x15-H), 7.26 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 2x4-H), 7.17 (d, 2H, J = 8.6 Hz, 2x14-H), 7.10 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 16-H), 6.88 (d, 2H, J = 8.6 Hz, 2x5-H), 5.01 (s, 2H, 12-H₂), 4.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz, 2-H), 2.33 (s, 3H, 11-H₃) ppm. **¹³C-NMR:** 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 171.2 (1-C), 158.1 (6-C), 150.3 (16-C), 142.3 (7-C), 138.3 (10-C), 133.9 (13-C), 129.2 (9-C), 128.7 (3-C), 128.5 (4-C), 127.5 (8-C), 126.5 (14-C), 125.1 (15-C), 114.5 (5-C), 69.0 (12-C), 58.9 (2-C), 34.2 (17-C), 20.9 (11-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for C₂₂H₂₁O₅NSNa: 434.1038, found: 434.1040. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3306 (w), 3247 (w), 3065 (w), 3035 (w), 2869 (w), 1719 (w), 1675 (w), 1649 (m), 1607 (w), 1542 (w), 1509 (s), 1454 (w), 1416 (w), 1382 (w), 1309 (w), 1242 (s), 1178 (w), 1153 (s), 1077 (m), 1013 (m), 912 (w), 833 (w), 809 (m), 743 (m), 696 (w), 662 (s), 612 (w), 560 (w), 541 (s), 463 (w) cm⁻¹. **m.p.:** 177 °C (Et₂O).

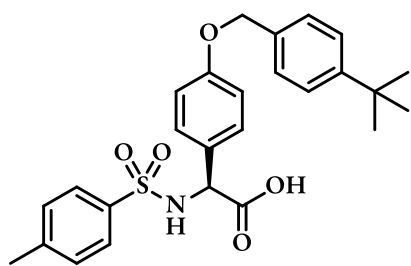
E.2.33.2 (S)-2-((4-Methylphenyl)sulfonamido)-2-(4-(naphthalen-2-ylmethoxy)phenyl)acetic acid **382**:

**382**

Prepared according to general procedure **3** from 4-hydroxyphenyl-L-glycin; yellow solid (4.10 g, 8.88 mmol, 74%). **TLC:** R_f = 0.37 (ethyl acetate). **¹H-NMR:** 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.83 (s, 1H, 1-OH), 8.55 (d, 1H, J = 9.0 Hz, NH), 7.82-8.05 (m, 5H, 14-H, 15-H, 19-H, 21-H, 22-H), 7.44-7.69 (m, 4H, 2x8-H, 17-H, 18-H), 7.26 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2x9-H), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2x4-H), 6.95 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 2x5-H), 5.2 (s, 2H, 12-H₂), 4.82 (d, 1H, J = 8.9 Hz, 2-H), 2.32 (s, 3H, 11-H₃) ppm. **¹³C-NMR:** 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 171.2 (1-C), 158.1 (6-C), 142.3 (7-C), 138.3 (10-C), 134.6 (13-C), 132.8 (15-C), 132.5 (20-C), 129.2 (9-C), 128.9 (3-C), 128.6 (8-C), 128.1 (22-C), 127.8 (14-C), 127.6 (16-C), 126.5 (4-C), 126.3 (19-C), 126.1 (21-C), 126.1 (17-C), 125.6 (18-C), 114.7 (5-C), 69.4 (12-C), 58.9 (2-C), 20.9 (11-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for C₂₆H₂₃O₅NSNa: 484.1195, found: 484.1199. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3260 (w), 3059 (w), 2883 (w),

1733 (m), 1690 (w), 1598 (w), 1509 (m), 1441 (w), 1321 (w), 1247 (m), 1156 (w), 1133 (m), 1073 (s), 1049 (w), 1015 (w), 929 (w), 899 (m), 857 (w), 813 (s), 741 (w), 704 (w), 673 (s), 585 (w), 542 (s), 472 (m) cm^{-1} . **m.p.:** 167 °C (Et_2O).

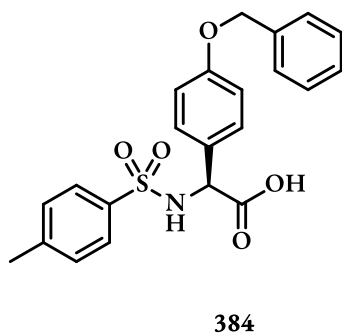
E.2.33.3 (S)-2-(4-((4-(*tert*-Butyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)-acetic acid 383:



383

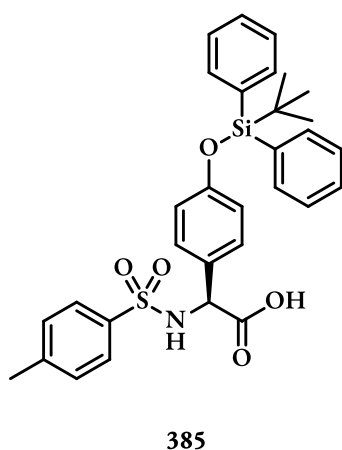
Prepared according to general procedure **3** from 4-hydroxyphenyl-L-glycin; beige solid (3.87 g, 8.28 mmol, 69%). **TLC:** R_f = 0.37 (ethyl acetate). **$^1\text{H-NMR}$:** 300 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 12.81 (s, 1H, 1-OH), 8.53 (d, 1H, J = 9.1 Hz, NH), 7.60 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2x8-H), 7.30-7.45 (m, 4H, 2x9-H, 2x15-H), 7.26 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 2x4-H), 7.17 (d, 2H, J = 8.6 Hz, 2x14-H), 6.88 (d, 2H, J = 8.6 Hz, 2x5-H), 5.01 (s, 2H, 12- H_2), 4.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz, 2-H), 2.33 (s, 3H, 11- H_3), 1.28 (s, 9H, 3x18- H_3) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$:** 75 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 171.2 (1-C), 158.1 (6-C), 150.3 (16-C), 142.3 (7-C), 138.3 (10-C), 133.9 (13-C), 129.2 (9-C), 128.7 (3-C), 128.5 (4-C), 127.5 (8-C), 126.5 (14-C), 125.1 (15-C), 114.5 (5-C), 69.0 (12-C), 58.9 (2-C), 34.2 (17-C), 31.1 (18-C), 20.9 (11-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{NSNa}$: 490.1664, found: 490.1662. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3322 (w), 2961 (w), 2870 (w), 1727 (w), 1687 (w), 1606 (w), 1511 (m), 1453 (w), 1372 (w), 1344 (w), 1307 (w), 1285 (w), 1247 (m), 1209 (w), 1163 (s), 1117 (w), 1084 (m), 1017 (w), 992 (m), 924 (w), 899 (w), 864 (w), 812 (s), 733 (w), 687 (s), 637 (w), 612 (w), 589 (w), 561 (w), 535 (m), 505 (w), 477 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 134 °C (Et_2O).

E.2.33.4 (S)-2-(4-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)acetic acid 384:



Prepared according to general procedure **3** from 4-hydroxyphenyl-L-glycin; beige solid (5.58 g, 10.2 mmol, 85%). **TLC:** R_f = 0.39 (ethyl acetate). **¹H-NMR:** 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.86 (s, br, 1H, 1-OH), 8.54 (d, 1H, J = 8.8 Hz, NH), 8.14 (s, 2H, 2x9-H), 8.08 (s, 1H, 11-H), 7.61 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2x14-H), 7.26 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 2x4-H), 7.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 2x5-H), 6.95 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 5.27 (s, 2H, 7-H₂), 4.82 (d, 1H, J = 8.1 Hz, 2-H), 2.32 (s, 3H, 17-H₃) ppm. **¹³C-NMR:** 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 171.1 (1-C), 157.5 (6-C), 142.3 (8-C), 140.6 (13-C), 138.3 (16-C), 130.3 (q, J = 32.7 Hz, 10-C), 129.4 (15-C), 129.2 (14-C), 128.1 (3-C), 128.1 (4-C), 126.5 (11-C), (123.3, J = 274.5 Hz, 12-C), 114.6 (5-C), 67.6 (7-C), 58.9 (2-C), 20.8 (17-C) ppm. **¹⁹F-NMR:** 282 MHz, DMSO- d_6 ; δ = -61.38 ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for C₂₄H₁₉O₅F₆NSNa: 570.0786, found: 570.0791. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3293 (w), 1701 (m), 1609 (w), 1515 (w), 1452 (w), 1402 (w), 1371 (w), 1339 (w), 1274 (m), 1247 (w), 1182 (w), 1162 (m), 1119 (s), 1086 (w), 1053 (w), 1019 (w), 923 (w), 904 (w), 882 (m), 812 (m), 744 (w), 702 (w), 683 (s), 607 (w), 576 (m), 555 (w), 514 (m), 443 (w) cm⁻¹. **m.p.:** 157 °C (Et₂O).

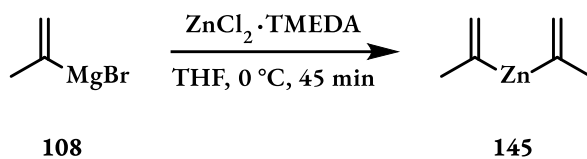
E.2.33.5 (S)-2-(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)phenyl)-2-((4-methylphenyl)sulfonylamido)acetic acid **385:**



Prepared according to general procedure **3** from 4-hydroxyphenyl-L-glycin; brown solid (1.18 g, 2.12 mmol, 32%). **TLC:** R_f = 0.42 (ethyl acetate). **¹H-NMR:** 300 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 12.76 (s, 1H, 1-OH), 8.49 (d, 1H, J = 9.2 Hz, NH), 7.62-7.70 (4H, 4x13-H), 7.57 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2x8-H), 7.40-7.50 (m, 6H, 4x14-H, 2x15-H), 7.24 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2x9-H), 7.04 (d, 2H, J = 8.6 Hz, 2x4-H), 6.61 (d, 2H, J = 8.6 Hz, 2x5-H), 4.75 (d, 1H, J = 9.1 Hz, 2-H), 2.31 (s, 3H, 11-H₃), 1.02 (s, 9H, 3x17-H₃) ppm. **¹³C-NMR:** 75 MHz, DMSO- d_6 ; δ = 171.0 (1-C), 154.6 (6-C), 142.3 (7-C), 138.2 (10-C), 135.0 (13-C), 132.0 (12-C), 130.2 (15-C), 129.3 (3-C), 129.1 (4-C), 128.5 (9-C), 128.0 (14-C), 126.5 (8-C), 119.0 (5-C), 58.8 (2-C), 26.3 (17-C), 20.9 (16-C), 18.9 (11-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for C₃₁H₃₃O₅SiNSNa: 582.1746, found: 582.1750.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3244 (w), 3068 (w), 2957 (w), 2932 (w), 2857 (w), 1717 (m), 1603 (m), 1510 (m), 1451 (w), 1426 (m), 1405 (w), 1337 (m), 1296 (w), 1268 (m), 1227 (w), 1181 (w), 1160 (s), 1108 (w), 1089 (s), 916 (s), 877 (w), 837 (w), 815 (m), 758 (w), 737 (w), 697 (s), 612 (w), 570 (s), 493 (s) cm^{-1} .
m.p.: 141 °C (Et_2O).

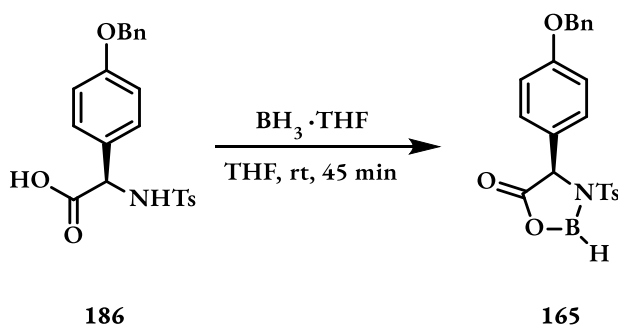
E.2.34 Diisopropenyl zinc (**145**)^[76]



145 (0.5M/THF)	0.50 equiv.	22.6 mmol	45.2 ml
ZnCl₂·TMEDA [252.50]	1.00 equiv.	11.3 mmol	2.85 g

Isopropenylmagnesium bromide solution (**108**, 45.2 ml, 22.6 mmol, 0.50 equiv.) was added dropwise to zinc dichloride tetramethylenediamine complex (2.85 g, 11.3 mmol, 1.00 equiv.) in an ice cold reaction flask. After complete addition, the mixture was stirred for additional 45 min, then it was warmed to room temperature and used immediately for synthesis (see section B.3.2).

E.2.35 (*R*)-4-(4-(benzyloxy)phenyl)-3-tosyl-1,3,2-oxazaborolidin-5-one (**165**)^[142]

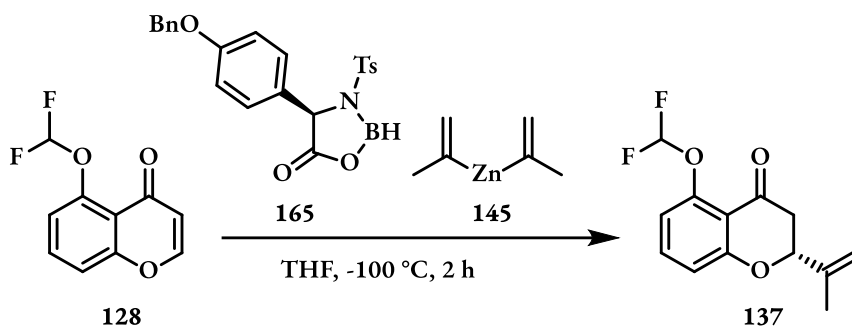


186 [411.47]	1.00 equiv.	10.4 mmol	4.27 g
BH₃·THF (1M/THF)	1.09 equiv.	11.3 mmol	11.3 ml

Borane tetrahydrofuran complex (11.3 ml, 11.3 mmol, 1.09 equiv.) was added dropwise to a solution of (*S*)-*N*-Ts-*para*-benzyloxy phenylglycine **186** (4.27 g, 10.4 mmol, 1.00 equiv.) in tetrahydrofurane

(260 ml) at room temperature. The solution was stirred for 45 min and then used immediately for synthesis (see section B.3.2).

E.2.36 (*R*)-5-(Difluoromethoxy)-2-(prop-1-en-2-yl)chroman-4-one (**137**)



128 [212.15]	1.00 equiv.	9.43 mmol	2.00 g
145 (0.038M/THF)	1.10 equiv.	10.4 mmol	271 ml
165 (0.25M/THF)	1.20 equiv.	11.3 mmol	45.2 ml

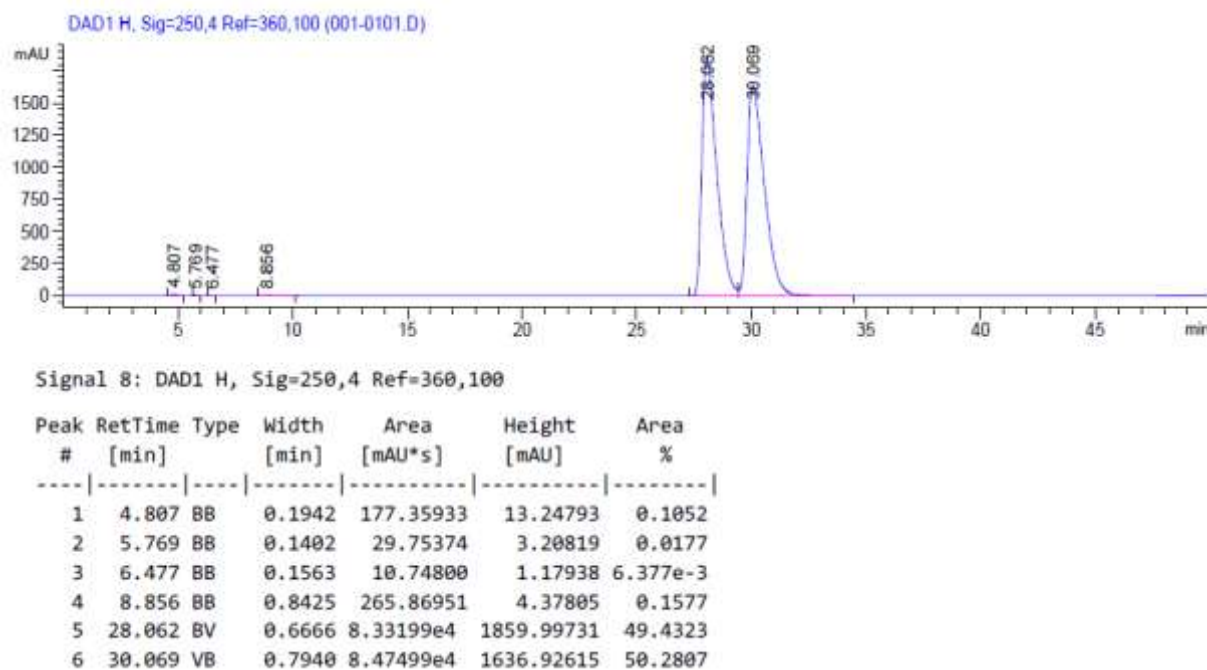
A freshly prepared solution of (*R*)-4-(4-(benzyloxy)phenyl)-3-tosyl-1,3,2-oxazaborolidin-5-one (**165**, see section E.2.35) in tetrahydrofuran (271 ml, 10.4 mmol, 1.10 equiv.) was cooled to -78 °C and a solution of difluoromethyl ether **128** (2.00 g, 9.43 mmol, 1.00 equiv.) in tetrahydrofuran (170 mL) was added. The reaction was stirred for 15 min and then freshly prepared diisopropenyl zinc solution (**145**, see section E.2.34, 11.3 mmol in 170 mL tetrahydrofuran, 1.20 equiv.) was added dropwise over a period of 1 h. After complete addition, 2M hydrochloric acid (100 mL) was added at -78 °C and the resulting suspension was stirred for further 5 min before warming to room temperature. Water (100 mL) and diethyl ether (100 mL) were added and the reaction was transferred into a separation funnel. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x100 mL), the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and all volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) gave alkenyl chromanone **137** (1.75 g, 6.88 mmol, 73%, 76%ee) as pale yellow oil.

[α]: -34.9 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 76%ee).

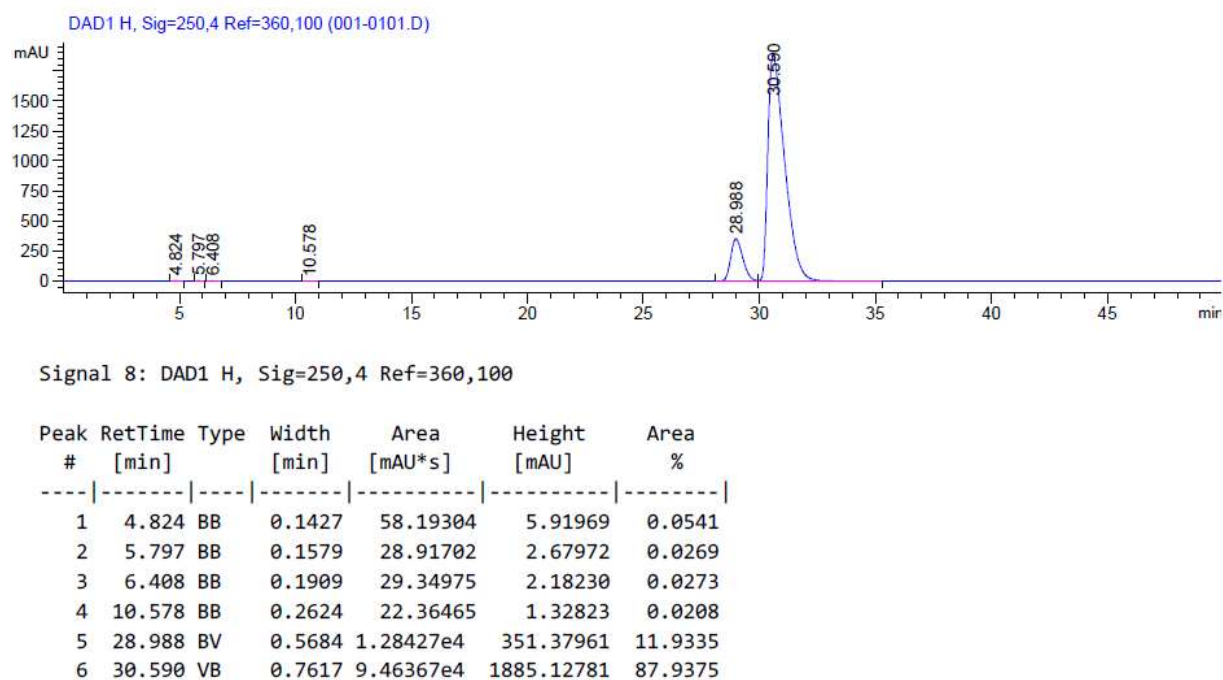
For further analytical data see section E.2.24.

HPLC:

Racemic sample of **137**:

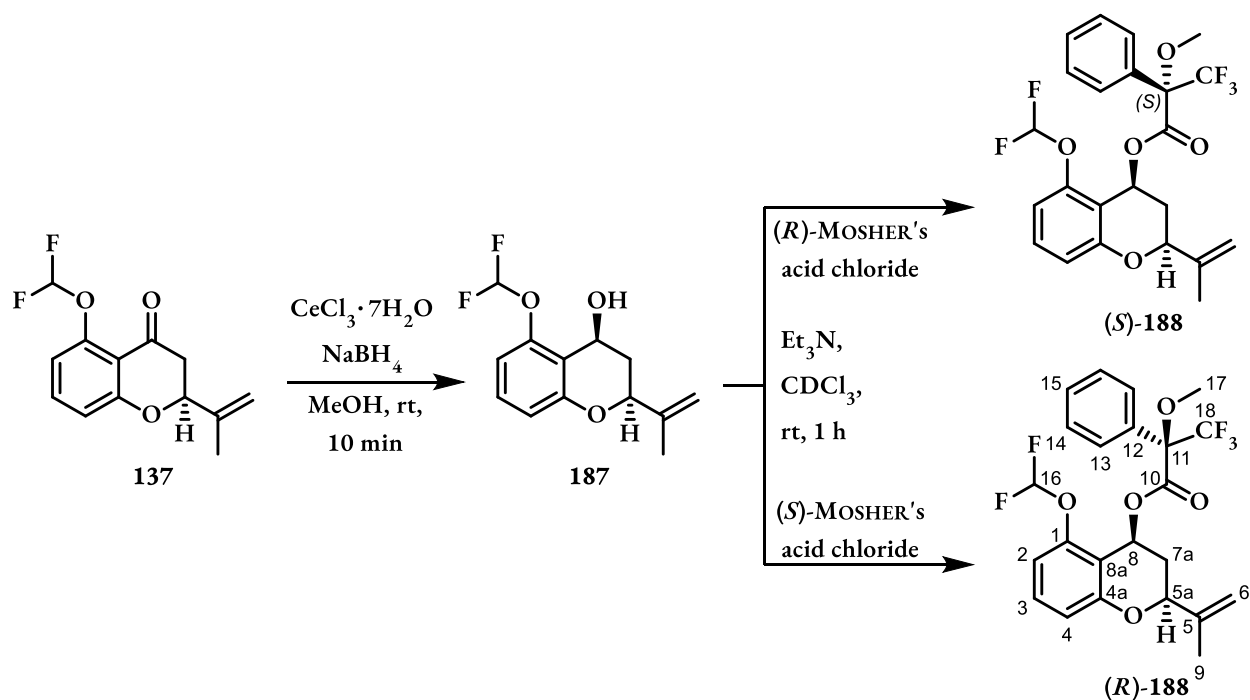


Enantiomerically enriched sample of **137**:



HPLC conditions for the determination of the *ee* of **13**: CHIRALPAK IC® (Diacel Chemical Industries) column; *n*-hexane/*i*PrOH 99:1, flow 0.7 mL/min, $T=25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

E.2.37 Mosher ester analysis of **137**



137 [254.23]	1.00 equiv.	78.8 μmol	20.0 mg
CeCl₃·7H₂O [372.58]	1.00 equiv.	78.8 μmol	29.0 mg
NaBH₄ [37.83]	2.00 equiv.	157 μmol	6.00 mg
Et₃N [101.19] $\rho = 0.73$	2.00 equiv.	157 μmol	0.02 ml
MOSHER's acid chloride [252.62]	1.10 equiv.	86.7 μmol	22.0 mg

Cerium trichloride heptahydrate (29.0 mg, 78.8 μmol , 1.00 equiv.) was added to a solution of **137** (20.0 mg, 78.8 μmol , 1.00 equiv.) in methanol (1 ml) at room temperature. The solution was stirred for 10 min before sodium borohydride (6.00 mg, 157 μmol , 2.00 equiv.) was added and the stirring was continued for 10 min. Water (3 ml) and diethyl ether (2 ml) were added and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x2 ml). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product **187** was dissolved in deuterated chloroform (1 ml) and triethylamine (0.02 ml, 157 μmol , 2.00 equiv.) and MOSHER's acid chlorid (22.0 mg, 86.7 μmol , 1.10 equiv.) were added subsequently. The solution was stirred at room temperature for 1 h, then all volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was dried under high vacuum for 2 h to obtain **188** as colourless oil (35.0 mg, 74.1 μmol , 94%)

The procedure was carried out for each, the (*S*)- and (*R*)-konfiguriertes Ester (**188**). Analysis of the products following the protocol of HOYE *et al.*^[85] revealed that alkene **137** is (*S*)-konfiguriertes if the alkene moiety is introduced under influence of L-amino acids.

Analytic data for **187**:

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 7.18 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.78 (d, 1H, J = 7.8 Hz, 4-H), 6.66 (d, 1H, J = 8.2 Hz, 2-H), 6.60 (dd, 1H, J = 72.8 Hz, 74.6 Hz, 10-H), 5.19 (td, 1H, J = 3.8 Hz, 7.9 Hz, 8-H), 5.10 (s, 1H, 6-Ha), 4.99 (s, 1H, 6-Hb), 4.54 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, 9.4 Hz, 5a-H), 3.03 (d, 1H, J = 4.0 Hz, 8-OH), 2.36 (ddd, 1H, J = 2.9 Hz, 6.7 Hz, 13.8 Hz, 7a-Ha), 2.18 (ddd, 1H, J = 8.2 Hz, 9.4 Hz, 13.9 Hz, 7a-Hb), 1.87 (s, 3H, 9-H₃) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl₃; δ = -80.2 (q, J = 168.1 Hz, 2F, 10-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₃H₁₄F₂O₃Na: 279.0803, found: 279.0804.

Analytic data for (*S*)-**188**:

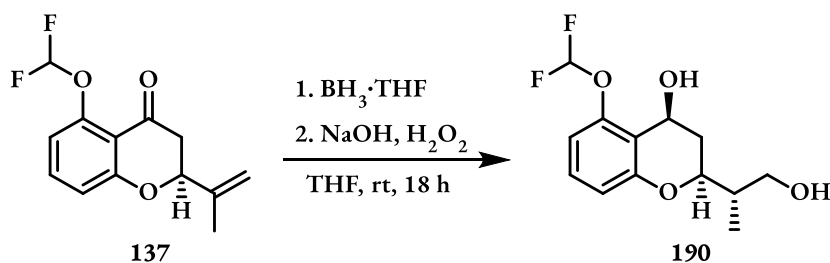
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 7.53-7.62 (m, 2H, 2x14-H), 7.35-7.43 (m, 3H, 15-H, 2x13-H), 7.23 (t, 1H, J = 8.2 Hz, 3-H), 6.78 (d, 1H, J = 8.3 Hz, 4-H), 6.68 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, 8.2 Hz, 2-H), 6.51 (t, 1H, J = 7.1 Hz, 8-H), 6.48 (t, 1H, J = 73.2 Hz, 16-H), 4.98 (d, 2H, J = 20.1 Hz, 6-H₂), 4.51 (d, 1H, J = 9.22 Hz, 5a-H), 3.55 (s, 3H, 17-H₃), 2.54 (ddd, 1H, J = 3.2 Hz, 7.3 Hz, 14.2 Hz, 7a-Ha), 2.04 (ddd, 1H, J = 7.0 Hz, 9.2 Hz, 14.2 Hz, 7a-Hb), 1.63 (s, 3H, 9-H₃) ppm.

Analytic data for (*R*)-**188**:

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 7.54-7.66 (m, 2H, 2x14-H), 7.37-7.45 (m, 3H, 15-H, 2x13-H), 7.21 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 3-H), 6.79 (d, 1H, J = 8.2 Hz, 4-H), 6.62 (d, 1H, J = 7.7 Hz, 2-H), 6.46 (t, 1H, J = 7.0 Hz, 8-H), 6.32 (t, 1H, J = 73.3 Hz, 16-H), 5.01 (d, 2H, J = 20.8 Hz, 6-H₂), 4.55 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, 8.7 Hz, 5a-H), 3.43 (s, 3H, 17-H₃), 2.63 (ddd, 1H, J = 3.1 Hz, 7.1 Hz, 14.1 Hz, 7a-Ha), 2.21 (ddd, 1H, J = 6.9 Hz, 8.9 Hz, 14.1 Hz, 7a-Hb), 1.79 (s, 3H, 9-H₃) ppm.

Mosher ester analysis (relevant data only):^[143]

C-Atom	δ (<i>S</i>)-ester in CDCl ₃ [ppm]	δ (<i>R</i>)-ester in CDCl ₃ [ppm]	$\delta(S)-\delta(R)$
2	6.68	6.62	+0.06
3	7.23	7.21	+0.02
4	6.78	6.79	-0.01
5a	4.51	4.55	-0.04
6	4.98	5.01	-0.03
7a- α	2.54	2.63	-0.07
7a- β	2.04	2.21	-0.17
9	1.63	1.79	-0.16
16	6.48	6.32	+0.16

E.2.38 (2*S*,4*S*)-5-(Difluoromethoxy)-2-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)chroman-4-ol (190)


190 [254.23]	1.00 equiv.	47.1 mmol	12.0 g
BH₃·THF (1M/THF)	3.00 equiv.	141 mmol	141 ml
NaOH (3M/aq.)	5.00 equiv.	236 mmol	79.0 ml
H₂O₂ (30%/aq.)			79.0 ml

Borane tetrahydrofuran complex (141 ml, 141 mmol, 1.00 equiv.) was added dropwise to a 0 °C cold solution of **137** (12.0 g, 47.1 mmol, 1.00 equiv.) in tetrahydrofuran (500 ml). The solution was warmed to room temperature and stirred for 5 h. Then 3M sodium hydroxide solution (79 ml) and 30% hydrogen peroxide solution (79 ml) were added subsequently. The mixture was stirred over night and then water (1 l) was added and the aqueous solution was extracted with diethylether (3x500 ml). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated under reduced

pressure and purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain **190** as a mixture of diastereomers (13.1 g, 47.1 mmol, d.r. 1:2, quant.).

Analytical data is given for the major diastereomer only.

TLC: $R_f = 0.62$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.16 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H) 6.71 (dd, J = 0.9 Hz, 8.3 Hz, 4-H), 6.64 (ddd, 1H, J = 0.9 Hz, 1.9 Hz, 8.1 Hz, 2-H), 6.60 (dd, 1H, J = 73.0 Hz, 74.1 Hz, 10-H) 5.13-5.19 (m, 1H, 8-H), 4.04 (ddd, 1H, J = 2.2 Hz, 7.9 Hz, 10.1 Hz, 5a-H), 3.64-3.81 (m, 2H, 6-H₂), 3.14 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 8-OH), 2.37 (ddd, 1H, 2.3 Hz, 7.0 Hz, 13.8 Hz, 7a-Ha), 1.94-2.20 (m, 3H, 6-OH, 7a-Hb, 5-H), 1.03 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 9-H₃) ppm.

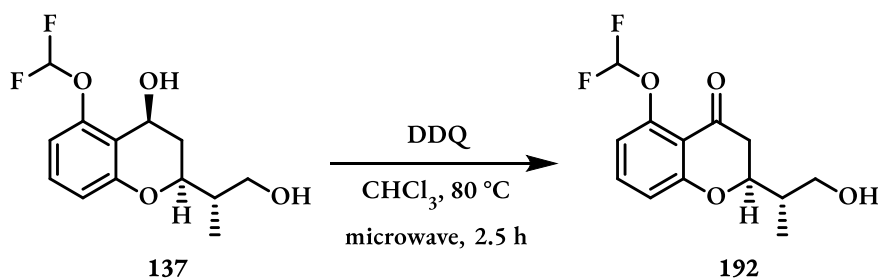
¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ = 155.9 (1-C), 151.3 (4a-C), 129.5 (3-C), 117.5 (8a-C), 116.4 (dd, J = 231.4 Hz, 232.7 Hz, 10-C), 114.5 (4-C), 109.7 (2-C), 78.2 (5a-C), 65.7 (6-C), 62.2 (8-C), 39.1 (5a-C), 33.0 (7a-C), 13.3 (9-C) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl₃; δ = -81.1 (q, J = 168.3 Hz, 2F, 10-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₃H₁₆F₂O₄Na: 297.0920, found: 297.0905.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3367 (w), 2965 (w), 2929 (w), 1612 (m), 1585 (w), 1468 (m), 1381 (w), 1339 (w), 1302 (w), 1255 (w), 1175 (w), 1120 (m), 1036 (s), 980 (w), 792 (w), 759 (w) cm⁻¹.

E.2.39 (*S*)-5-(Difluoromethoxy)-2-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)chroman-4-one (**192**)



137 [254.23]	1.00 equiv.	47.9 mmol	13.1 g
DDQ [227.00]	2.00 equiv.	95.8 mmol	21.8 g

Due to the limited volume of the microwave tubes in use, the reaction was divided in 6 smaller batches á 2.18 g.

2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (3.62 g, 16.0 mmol, 2.00 equiv.) was added to a solution of **137** (2.18 g, 8.00 mmol, 1.00 equiv.) in chloroform (25 ml). The mixture was heated in the microwave for 2.5 h at 80 °C under nitrogen-cooling. Then, the suspension was filtered over a pad of celites, moved to a separation funnel and washed with 3M sodium hydroxide solution (3x50 ml). The combined organic layers of all 6 batches were dried over sodium sulfate, concentrated under reduced pressure and the crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain *rac*-**192** as a mixture of diastereomers (13.0 g, 47.9 mmol, d.r. 1:2, quant.). The diastereomers were separated via recrystallization from diethylether, giving main diastereomer **192** as colourless crystals (5.87 g, 21.6 mmol, 45%, 98%ee).

TLC: $R_f = 0.68$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.42 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.90 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, 9.0 Hz, 4-H), 6.80 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, 8.1 Hz, 2-H), 6.58 (dd, 1H, J = 74.7 Hz, 76.4 Hz, 10-H), 4.62 (ddd, 1H, J = 2.6 Hz, 4.1 Hz, 13.7 Hz, 5a-H), 3.66-3.85 (m, 2H, 6-H₂), 2.74 (ddd, 2H, J = 8.2 Hz, 16.3 Hz, 18.9 Hz, 7a-H₂), 1.96-2.10 (m, 1H, 5-H), 1.55 (s, br, 1H, 6-OH), 1.09 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ = 191.0 (8-C), 163.0 (1-C), 150.2 (4a-C), 135.6 (3-C), 116.3 (t, J = 261.8 Hz, 10-C), 116.1 (4-C), 115.2 (2-C), 114.2 (8a-C), 78.4 (5a-C), 64.4 (6-C), 41.7 (7a-C), 39.4 (5-C), 11.3 (9-C) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl₃; δ = -82.7 (q, 2F, J = 163.9 Hz, 12-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₆H₁₄F₂N₂O₆Na: 391.0712, found 391.0702.

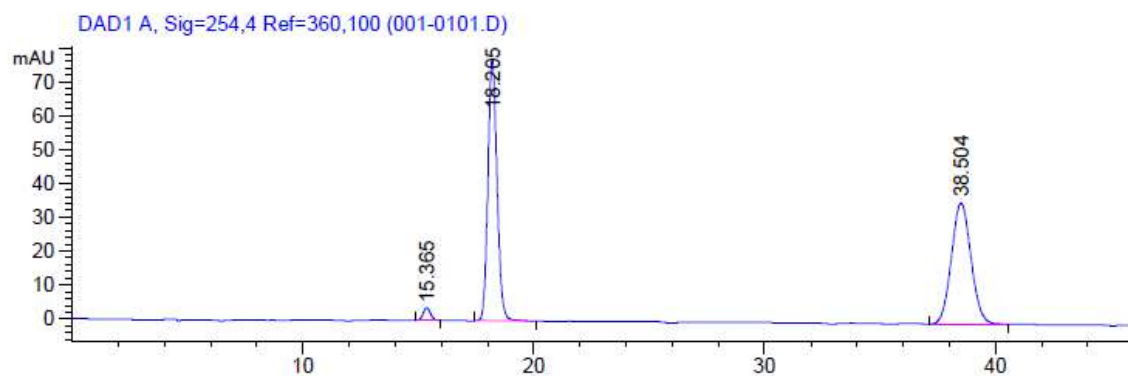
FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 2958 (w), 2149 (m), 1697 (s), 1648 (m), 1610 (s), 1575 (w), 1469 (m), 1440 (m), 1381 (m), 1308 (s), 1210 (m), 1125 (s), 1040 (m), 997 (m), 878 (w), 804 (w), 741 (w) cm⁻¹.

m.p.: 98 °C (Et₂O).

[α]: -80.1 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 98%ee).

HPLC:

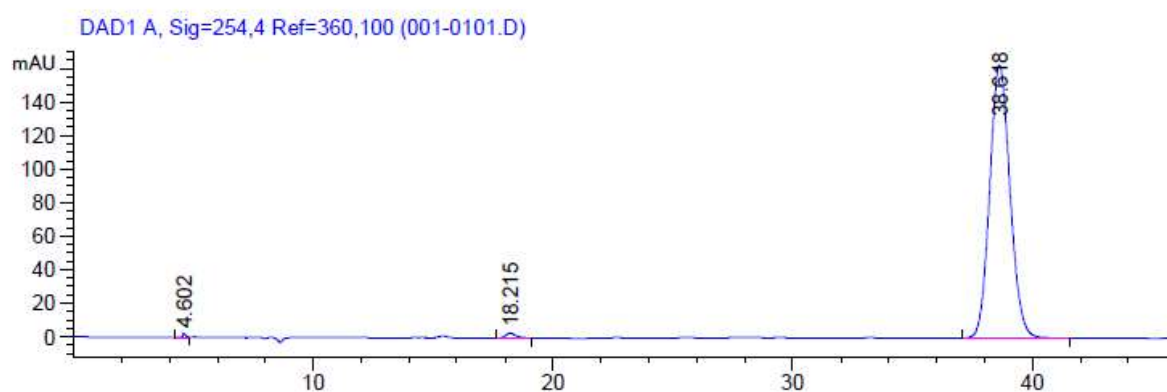
Racemic sample of **192**:



Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.365	BB	0.3462	82.31128	3.74838	1.9067
2	18.205	BB	0.4233	2122.62256	77.07831	49.1696
3	38.504	BB	0.9056	2112.00317	35.83540	48.9237

Enantiomerically enriched sample of **192**:

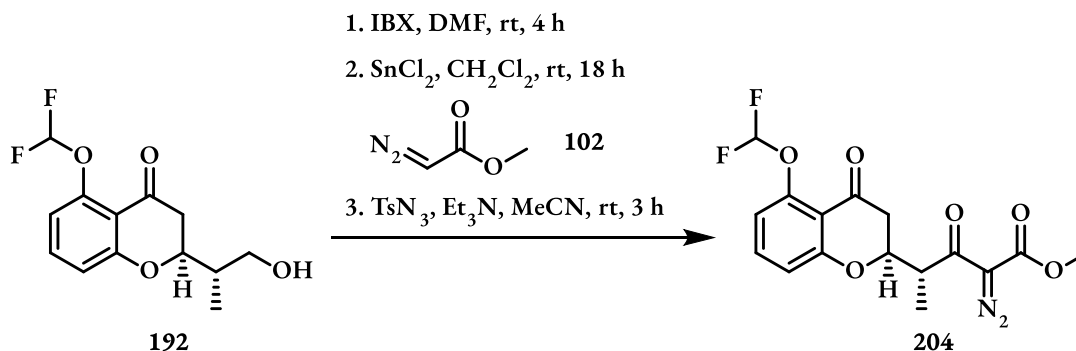


Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.602	BB	0.1101	16.65333	2.15697	0.1720
2	18.215	BB	0.4306	79.92821	2.85490	0.8254
3	38.618	BB	0.9135	9587.46484	162.70660	99.0027

HPLC conditions for the determination of the *ee* of **192**: CHIRALPAK IC® (Diacel Chemical Industries) column; *n*-hexane/iPrOH 80:20, flow 0.7 mL/min, ϑ =25 °C.

E.2.40 Methyl (R)-2-diazo-4-((S)-5-(difluoromethoxy)-4-oxochroman-2-yl)-3-oxopentanoate (204)

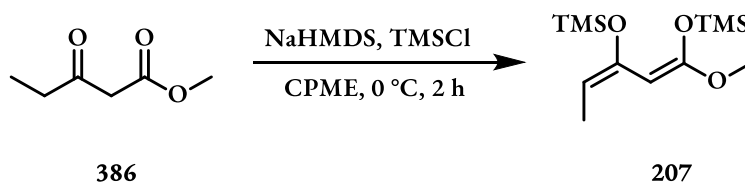


192 [254.23]	1.00 equiv.	1.94 mmol	527 mg
IBX [280.02]	1.50 equiv.	2.90 mmol	823 mg
SnCl₂ [189.61]	0.10 equiv.	194 μmol	74.0 mg
MDA 102 (11.55M in CH ₂ Cl ₂)	2.00 equiv.	3.88 mmol	0.34 ml
TsN₃ [197.21] ρ = 1.286	1.50 equiv.	2.91 mmol	0.45 ml
Et₃N [101.19] ρ = 0.73	1.10 equiv.	2.13 mmol	0.30 ml

2-Iodoxybenzoic acid (823 mg, 2.90 mmol, 1.50 equiv.) was added to a solution of primary alcohol **192** (527 mg, 1.94 mmol, 1.00 equiv.) in dimethylformamide (12 mL) and the reaction was stirred for 4 h at room temperature. Then, all volatiles were removed and the resulting slurry was dried under high vacuum for 30 min. Toluene (45 ml) was added and the flask was sonicated for 10 min and stirred for additional 20 min at room temperature. Then, the suspension was filtered over a pad of sodium sulfate and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde was dissolved in dichloromethane (20 ml), then tin dichloride (74.0 mg, 194 μmol, 0.10 equiv.) and methyl diazoacetate solution **102** (0.34 ml, 3.88 mmol, 1.50 equiv.) were added subsequently and the solution was stirred at room temperature for 18 h. All volatiles were removed under reduced pressure and the crude β-keto ester was dissolved in acetonitrile (20 ml). Tosyl azide (0.45 ml, 2.91 mmol, 1.50 equiv.) and triethylamine (0.30 ml, 2.13 mmol, 1.10 equiv.) were added subsequently and the solution was stirred for 3 h upon which all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain clean diazo ester **204** as pale yellow crystals (494 mg, 1.34 mmol, 69%).

TLC:	$R_f = 0.91$ (dichloromethane/methanol 9:1).
$^1\text{H-NMR}$:	500 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.42$ (t, 1H, $J=8.3$ Hz 3-H), 6.90 (dd, 1H, $J=1.0$ Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.81 (dd, 1H, $J=0.9$ Hz, 8.1 Hz, 2-H), 6.57 (t, 1H, $J=75.0$ Hz, 12-H), 4.70 (ddd, 1H, $J=4.1$ Hz, 7.1 Hz, 11.0 Hz, 5a-H), 4.04 (p, 1H, $J=6.9$ Hz, 5-H), 3.84 (s, 3H, 11-H ₃), 2.71-2.84 (m, 2H, 7a-H ₂), 1.33 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, 9-H ₃) ppm.
$^{13}\text{C-NMR}$:	126 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 192.7$ (6-C), 190.0 (8-C), 162.5 (4a-C), 161.4 (10-C), 150.2 (1-C), 135.7 (3-C), 116.3 (t, $J=260.4$ Hz, 12-C), 116.3 (4-C), 115.5 (2-C), 114.2 (8a-C), 78.1 (5a-C), 76.6 (7-C), 52.6 (11-C), 45.2 (5-C), 42.0 (7a-C), 12.9 (9-C) ppm.
$^{19}\text{F-NMR}$:	282 MHz, CDCl_3 ; $\delta = -82.8$ (d, 2F, $J=5.0$ Hz, 12-F ₂) ppm.
HRMS (ESI+):	m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$: 391.0712, found 391.0702.
FT-IR:	Film; $\tilde{\nu} = 2959$ (w), 2149 (m), 1697 (s), 1648 (m), 1610 (m), 1575 (m), 1469 (m), 1440 (m), 1381 (m), 1308 (m), 1210 (m), 1125 (s), 1040 (m), 997 (m), 877 (w), 804 (w), 741 (w) cm^{-1} .
m.p.:	47 °C (EtOAc).
$[\alpha]$:	-65.2 (c 1.0, CHCl_3 , for a sample with 98%ee).

E.2.41 (4*Z*,6*E*)-6-Ethylidene-4-methoxy-2,2,8,8-tetramethyl-3,7-dioxa-2,8-disilanon-4-ene (207)^[144]



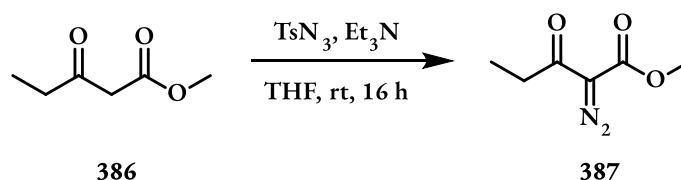
386 [130.14] $\rho = 1.037$	1.00 equiv.	118 mmol	14.8 ml
NaHMDS (1M/THF)	2.20 equiv.	260 mmol	260 ml
TMSCl [108.64] $\rho = 0.854$	2.40 equiv.	283 mmol	36.0 ml

Methyl-3-oxopentanoate **386** (14.8 ml, 118 mmol, 1.00 equiv.) was added over a period of 8 min to a solution of sodium bis(trimethylsilyl)amine (260 ml, 260 mmol, 2.20 equiv.) in cyclopentyl methyl ether (125 ml) at 0 °C. The solution was stirred for 30 min at 0 °C, then freshly distilled trimethylsilyl chloride (36.0 ml, 283 mmol, 2.40 equiv.) was added over 6 min and the solution was warmed to room temperature and stirred for further 1.5 h. Hexane (300 ml) and ice water (300 ml) were added and the aqueous layer was extracted with hexane (2x250 ml). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated under reduced pressure and purified via distillation (4.5×10^{-1} mbar, 75 °C). Bis silyl enol ether **207** (31.4 g, 116 mmol, 98%) was obtained as colourless liquid and could be stored up to a year at -25 °C.

¹H-NMR: 300 MHz, benzene-*d*₆; δ = 4.96 (q, 1H, J = 7.0 Hz, 4-H), 4.17 (s, 1H, 2-H), 3.06 (s, 3H, 6-H₃), 1.72 (dd, 3H, J = 0.4 Hz, 7.0 Hz, 5-H₃), 0.29 (s, 9H, 3x7a-H₃), 0.23 (s, 9H, 3x7b-H₃) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[144]

E.2.42 Methyl 2-diazo-3-oxopentanoate (**387**)^[145]



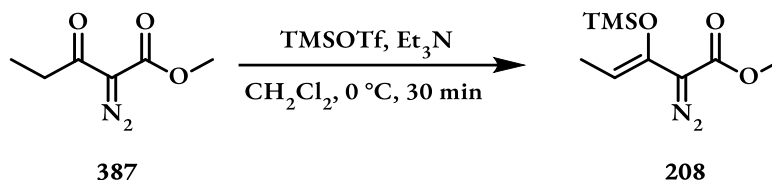
386 [130.14] ρ = 1.037	1.00 equiv.	15.4 mmol	1.93 ml
TsN₃ [197.21] ρ = 1.286	1.20 equiv.	18.5 mmol	2.83 ml
Et₃N [101.19] ρ = 0.726	1.50 equiv.	23.1 mmol	3.22 ml

Tosyl azide (2.83 ml, 18.5 mmol, 1.20 equiv.) and triethylamine (3.22 ml, 23.1 mmol, 1.50 equiv.) were added to a solution of **386** (1.93 ml, 15.4 mmol, 1.00 equiv.) in tetrahydrofuran (50 ml). The solution was stirred for 16 h at room temperature, then all volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1→2:1) to obtain pure **387** (1.89 g, 12.1 mmol, 79%) as pale yellow liquid.

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 3.83 (s, 3H, 6-H₃), 2.86 (q, 2H, J = 7.3 Hz, 4-H₂), 1.13 (t, 3H, J = 7.3 Hz, 5-H₃) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[145]

E.2.43 Methyl (Z)-2-diazo-3-((trimethylsilyl)oxy)pent-3-enoate (**208**)^[146]



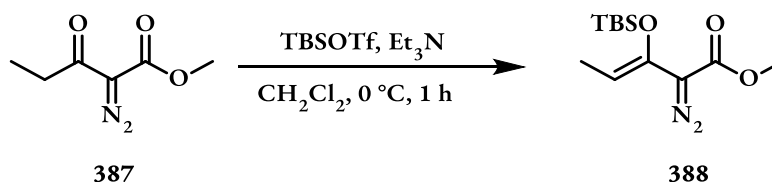
387 [156.14]	1.00 equiv.	256 μmol	40.0 mg
TMSOTf [222.26] $\rho = 1.228$	1.20 equiv.	307 μmol	0.06 ml
Et₃N [101.19] $\rho = 0.726$	1.40 equiv.	359 μmol	0.05 ml

To a solution of **387** (40.0 mg, 256 μmol , 1.00 equiv.) and triethylamine (0.05 ml, 359 μmol , 1.40 equiv.) in dichloromethane (1 ml) was added trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.06 ml, 307 μmol , 1.20 equiv.) at 0 °C over a period of 5 min. The solution was stirred for further 30 min at 0 °C and then pentane (4 ml) and half saturated sodium bicarbonate solution (3 ml) were added. The organic layer was washed with brine (5 ml) and filtered over a pad of magnesium sulfate. All volatiles were removed under reduced pressure and the remnants were dried under high vacuum for 10 min to obtain clean silyl enol ether **208** (58.0 mg, 254 μmol , 99%) as pale yellow oil.

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 5.74$ (q, 1H, $J = 6.7$ Hz, 4-H), 3.42 (s, 3H, 6- H_3), 1.72 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 5- H_3), 0.20 (s, 9H, 3xTMS- H_3) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[146]

E.2.44 Methyl (Z)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-diazopent-3-enoate (**388**)^[147]



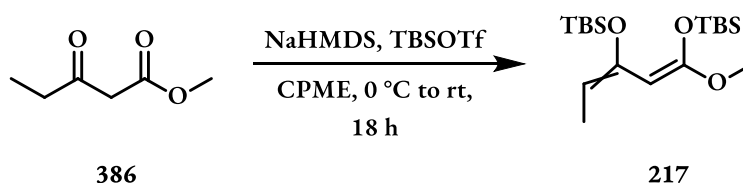
387 [156.14]	1.00 equiv.	256 μmol	40.0 mg
TBSOTf [264.34] $\rho = 1.151$	1.20 equiv.	307 μmol	0.07 ml
Et₃N [101.19] $\rho = 0.726$	1.40 equiv.	359 μmol	0.05 ml

To a solution of **387** (40.0 mg, 256 μmol , 1.00 equiv.) and triethylamine (0.05 ml, 359 μmol , 1.40 equiv.) in dichloromethane (1 ml) was added *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.07 ml, 307 μmol , 1.20 equiv.) at 0 °C over a period of 30 min. The solution was stirred for further 1 h at 0 °C and then pentane (4 ml) and half saturated sodium bicarbonate solution (3 ml) were added. The organic layer was washed with brine (5 ml) and filtered over a pad of magnesium sulfate. All volatiles were removed under reduced pressure and the remnants were dried under high vacuum for 30 min to obtain clean silyl enol ether **388** (67.0 mg, 239 μmol , 93%) as pale yellow oil.

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 ; δ = 5.56-5.64 (m, 1H, 4-H), 3.44 (s, 3H, 6- H_3), 1.72 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 5- H_5), 1.03 (s, 9H, 3xTBS- H_3) 0.18 (s, 6H, 2xTBS- H_3) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[147]

E.2.45 (5Z)-7-Ethylidene-5-methoxy-2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disila-undec-5-ene (**217**)



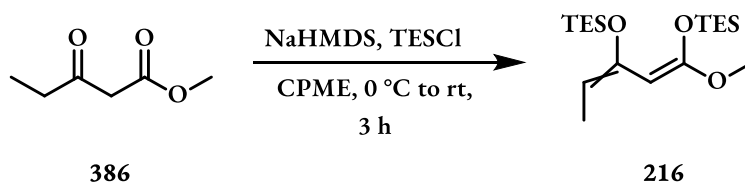
386 [130.14] ρ = 1.037	1.00 equiv.	7.68 mmol	960 μl
NaHMDS (1M/THF)	2.20 equiv.	16.9 mmol	16.9 ml
TBSOTf [264.34] ρ = 1.151	2.40 equiv.	18.4 mmol	4.23 ml

Methyl-3-oxopentanoat **386** (960 μl , 7.68 mmol, 1.00 equiv.) was added over a period of 5 min to a solution of sodium bis(trimethylsilyl)amine (16.9 ml, 16.9 mmol, 2.20 equiv.) in cyclopentyl methyl ether (8 ml) at 0 °C. The solution was stirred for 30 min at 0 °C, then freshly distilled *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (4.23 ml, 18.4 mmol, 2.40 equiv.) was added over 5 min and the solution was warmed to room temperature and stirred for further 18 h. Hexane (20 ml) and ice water (20 ml) were added and the aqueous layer was extracted with hexane (2x20 ml). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated under reduced pressure and

purified via distillation (2×10^{-1} mbar, 140°C). Bis silyl enol ether **217** (618 mg, 1.72 mmol, 22%) was obtained as colourless liquid in 1:2 *E/Z*-selectivity.

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, benzene- d_6 ; δ = 5.34 (dd, 1H, J = 6.8 Hz, 13.7 Hz, 4- H_{minor}) 5.29 (q, 1H, J = 6.9 Hz, 4- H_{major}), 3.35 (s, 3H, 6- H_3 minor), 3.04 (s, 3H, 6- H_3 major), 1.89 (dd, 3H, J = 0.6 Hz, 6.8 Hz, 5- H_3 minor), 1.87 (d, 3H, J = 6.5 Hz, 5- H_3 major), 1.09 (s, 9H, 3xTBS_a- H_3 major&minor), 1.00 (s, 9H, 3xTBS_b- H_3 major), 0.89 (s, 9H, 3xTBS_b- H_3 minor), 0.26 (s, 6H, 2xTBS_a- H_3 minor), 0.24 (s, 6H, 2xTBS_a- H_3 major), 0.21 (s, 6H, 2xTBS_b- H_3 major), 0.14 (s, 6H, 2xTBS_b- H_3 minor) ppm.

E.2.46 (5*Z*)-3,3,9,9-Tetraethyl-7-ethylidene-5-methoxy-4,8-dioxa-3,9-disilaundec-5-ene (**216**)



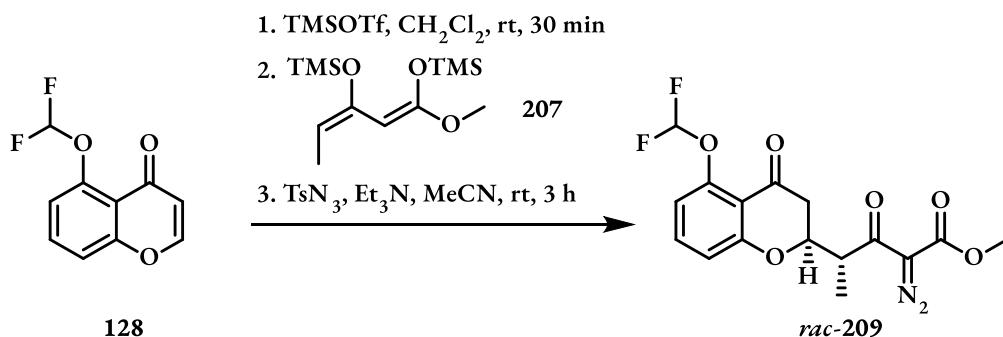
386 [130.14] ρ = 1.037	1.00 equiv.	7.68 mmol	960 μl
NaHMDS (1M/THF)	2.20 equiv.	16.9 mmol	16.9 ml
TESCl [150.72] ρ = 0.898	2.40 equiv.	18.4 mmol	3.09 ml

Methyl-3-oxopentanoat **386** (960 μl , 7.68 mmol, 1.00 equiv.) was added over a period of 5 min to a solution of sodium bis(trimethylsilyl)amine (16.9 ml, 16.9 mmol, 2.20 equiv.) in cyclopentyl methyl ether (8 ml) at 0°C . The solution was stirred for 30 min at 0°C , then chlorodiethylsilane (3.09 ml, 18.4 mmol, 2.40 equiv.) was added over 5 min and the mixture was stirred for 30 min at 0°C . The reaction was warmed to room temperature and stirred for further 3 h, then hexane (20 ml) and ice water (20 ml) were added and the aqueous layer was extracted with hexane (2x20 ml). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated under reduced pressure and purified

via distillation (1.2×10^{-1} mbar, 145 °C). Bis silyl enol ether **216** (978 mg, 2.73 mmol, 36%) was obtained as colourless liquid in 1:4 *E/Z*-selectivity.

¹H-NMR: 300 MHz, benzene-*d*₆; δ = 4.79 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz, 4-H_{major}), 4.69 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz, 4-H_{minor}), 2.82 (s, 3H, 6-H_{3 major&minor}), 1.49 (dd, 3H, *J* = 0.8 Hz, 6.9 Hz, 5-H_{3 major}), 1.45 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, 5-H_{3 minor}), 0.86 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz, 3xTES-H_{3 major}), 0.77 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz, 3xTES-H_{3 minor}), 0.54 (dd, 6H, *J* = 7.4 Hz, 15.4 Hz, 2xTES-H_{2 major}), 0.47 (q, 6H, *J* = 7.8 Hz, 2xTES-H_{2 minor}) ppm.

E.2.47 Methyl 2-diazo-4-(5-(difluoromethoxy)-4-oxochroman-2-yl)-3-oxopentanoate (209)



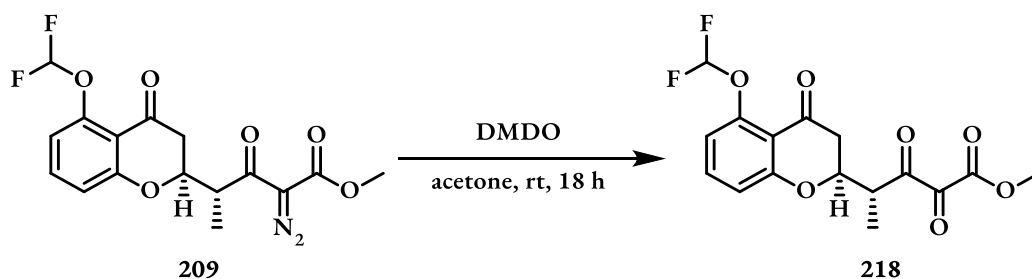
128 [212.15]	1.00 equiv.	34.1 mmol	7.24 g
TMSOTf [222.26] ρ = 1.228	1.50 equiv.	51.2 mmol	9.26 ml
Bis silyl enol ether 207 [228.32]	2.00 equiv.	68.2 mmol	15.6 g
TsN₃ [197.21] ρ = 1.286	1.50 equiv.	51.2 mmol	7.84 ml
Et₃N [101.19] ρ = 0.73	1.10 equiv.	37.5 mmol	5.23 ml

Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (9.26 mL, 51.2 mmol, 1.50 equiv.) was added to a solution of chromenone **128** (7.24 g, 31.1 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (300 mL) at room temperature. The yellow solution was stirred for 30 min and then cooled to -78 °C. A solution of bis

silyl enol ether **207** (15.6 g, 68.2 mmol, 2.00 equiv.) in dichloromethane (150 mL) was added dropwise over a period of 2 h, then the reaction was stopped by addition of saturated ammonium chloride solution (50 mL). The suspension was warmed to room temperature and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x100 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The oily remnants were dissolved in acetonitrile (300 mL) and tosyl azide (7.84 mL, 51.2 mmol, 1.50 equiv.) and triethylamine (5.23 mL, 37.5 mmol, 1.10 equiv.) were added subsequently. The orange solution was stirred for 3 h and then all volatile components were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain *rac*-**209** (11.7 g, 31.7 mmol, 93 %, 1.4:1 d.r.) as yellow solid in a mixture of diastereomers. Separation of diastereomers was achieved via recrystallization from dichloromethane at room temperature.

For analytical data see section E.2.42.

E.2.48 Methyl (*R*)-4-((*S*)-5-(difluoromethoxy)-4-oxochroman-2-yl)-2,3-dioxopentanoate (**218**)



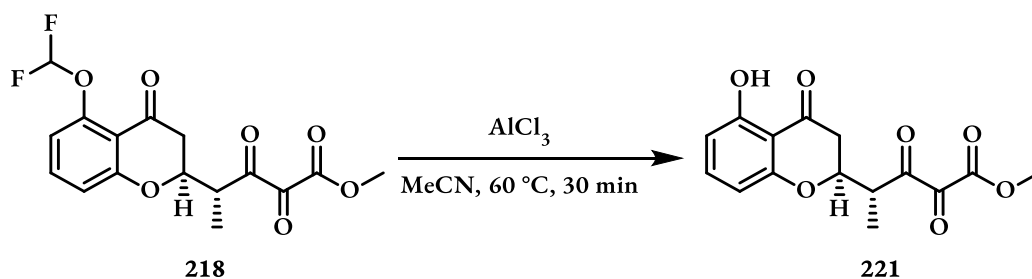
209 [368.29]	1.00 equiv.	2.14 mmol	788 mg
DMDO (0.055M/acetone)	1.29 equiv.	2.75 mmol	50.0 ml

Diazo compound **209** was dissolved in freshly prepared dimethyldioxirane solution (50.0 ml, 2.75 mmol, 1.29 equiv.) and stirred at room temperature for 18 h. Then, all volatile components were removed under reduced pressure and the crude product was dried under high vacuum for 2 h. Vicinal tricarboxylate **218** mixed with its hydrate-form **219** was obtained as pale yellow oil (755 mg, 2.12 mmol, 99%).

TLC: $R_f = 0.22$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.43 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.84 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 4-H, 2-H), 6.57 (t, 1H, J = 74.6 Hz, 10-H), 4.82 (ddd, 1H, J = 2.5 Hz, 5.4 Hz, 13.6 Hz, 5a-H), 3.89 (s, 3H, 12-H₃), 3.73-3.82 (m, 1H, 5-H), 2.85 (dd, 1H, J = 14.0 Hz, 16.1 Hz, 7a-Ha), 2.67 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 16.3 Hz, 7a-Hb), 1.33 (d, 3H, J = 7.1 Hz, 9-H₃) ppm.
- ¹³C-NMR:** 125 MHz, CDCl₃; δ = 198.9 (6-C), 188.9 (8-C), 181.9 (7-C), 161.8 (1-C), 161.0 (11-C), 150.2 (4a-C), 137.0 (3-C), 116.1 (t, J = 261.5 Hz, 10-C), 115.9 (4-C), 115.8 (2-C), 114.0 (8a-C), 77.2 (5a-C), 53.6 (5-C), 44.6 (7a-C), 40.6 (12-C), 10.0 (9-C) ppm.
- ¹⁹F-NMR:** 282 MHz, CDCl₃; δ = - 82.7 (d, 2F, J = 68.1 Hz, 10-F₂) ppm.
- HRMS (ESI+):** m/z calc. for C₁₆H₁₄F₂O₇Na: 379.0611, found: 379.0594.
- FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3451 (w), 2959 (w), 1731 (w), 1692 (s), 1609 (m), 1575 (w), 1469 (m), 1382 (w), 1321 (w), 1273 (w), 1223 (w), 1118 (s), 1035 (m), 968 (w), 909 (m), 799 (w), 730 (s), 648 (w), 581 (w), 522 (w) cm⁻¹.
- $[\alpha]$:** -43.9 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 98%ee).

E.2.49 Methyl (*R*)-4-((*S*)-5-hydroxy-4-oxochroman-2-yl)-2,3-dioxopentanoate (**221**)



218 [374.29]	1.00 equiv.	0.297 mmol	111 mg
AlCl₃ [133.34]	1.50 equiv.	0.445 mmol	59.0 mg

Aluminium chloride (59.0 mg, 0.445 mmol, 1.50 equiv.) was added to a solution of vicinal tricarbonyl **218** (111 mg, 0.297 mmol, 1.00 equiv.) in acetonitrile (4 ml) and the yellow solution was stirred for 30 min at 60 °C. Water (4 ml) was added followed by saturated sodium potassium tartrate solution (10 ml). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x10 ml) and the

combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1→1:1) to obtain deprotected vicinal tricarbonyl **221** (51.0 mg, 0.157 mmol, 53%) as yellow oil (mixed with its hydrate form).

TLC: R_f = 0.60 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 11.57 (s, 1H, 1-OH), 7.35 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.52 (d, 1H, J = 8.4 Hz, 4-H), 6.41 (dd, 1H, J = 0.7 Hz, 8.2 Hz, 2-H), 4.97 (s, br, 2H, 2x7-OH), 4.70 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 16.2 Hz, 5a-H), 3.90 (s, 3H, 12-H₃), 3.38-3.53 (m, 1H, 5-H), 2.61-2.92 (m, 2H, 7a-H₂), 1.25 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 9-H₃) ppm.

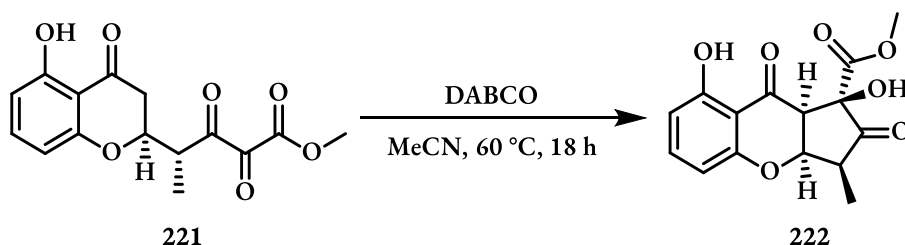
¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 204.0 (6-C), 197.4 (8-C), 169.3 (11-C), 162.1 (1-C), 160.5 (4a-C), 138.3 (3-C), 110.0 (4-C), 108.0 (8a-C), 107.1 (2-C), 93.6 (7-C), 77.7 (5a-C), 54.0 (5-C), 44.8 (7a-C), 39.2 (12-C), 13.1 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₅H₁₄O₇Na: 329.0637, found: 329.0641.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 2959 (w), 2149 (m), 1697 (s), 1648 (m), 1610 (m), 1575 (w), 1469 (m), 1440 (m), 1381 (m), 1308 (m), 1210 (m), 1125 (s), 1040 (m), 997 (m), 878 (w), 804 (w), 741 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]$: -77.5 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 98%ee).

E.2.50 Methyl (1*R*,3*S*,3a*R*,9a*S*)-1,8-dihydroxy-3,3a,9a-trimethyl-2,9-dioxo-1,2,3,3a,9,9a-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (222)



221 [324.29]	1.00 equiv.	0.435 mmol	155 mg
DABCO [112.17]	1.00 equiv.	0.435 mmol	49.0 mg

1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (49.0 mg, 0.435 mmol, 1.00 equiv.) was added to a solution of vicinal tricarbonyl **221** (155 mg, 0.435 mmol, 1.00 equiv.) and the solution was stirred for 18 h at 60 °C. Silica was added and all volatiles were removed under reduced pressure. Column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) gave **222** (104 mg, 0.322 mmol, 74%, 12:1 d.r.) as pale yellow solid.

TLC: $R_f = 0.69$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 11.53 (s, 1H, 1-OH), 7.37 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.55 (dd, 1H, $J = 0.8$ Hz, 8.4 Hz, 4-H), 6.44 (dd, 1H, $J = 0.8$ Hz, 8.2 Hz, 2-H), 5.06 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz, 5a-H), 3.89 (s, 3H, 11-H₃), 3.84 (s, 1H, 7-OH), 3.68 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, 7a-H), 2.90 (qd, 1H, $J = 4.1$ Hz, 6.9 Hz, 5-H), 6.96 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 126 MHz, CDCl₃; δ = 208.7 (6-C), 194.0 (8-C), 170.6 (10-C), 162.1 (1-C), 160.6 (4a-C), 139.0 (3-C), 110.7 (2-C), 109.4 (8a-C), 108.0 (4-C), 78.4 (7-C), 78.2 (5a-C), 54.4 (7a-C), 52.8 (11-C), 49.5 (5-C), 7.6 (9-C) ppm.

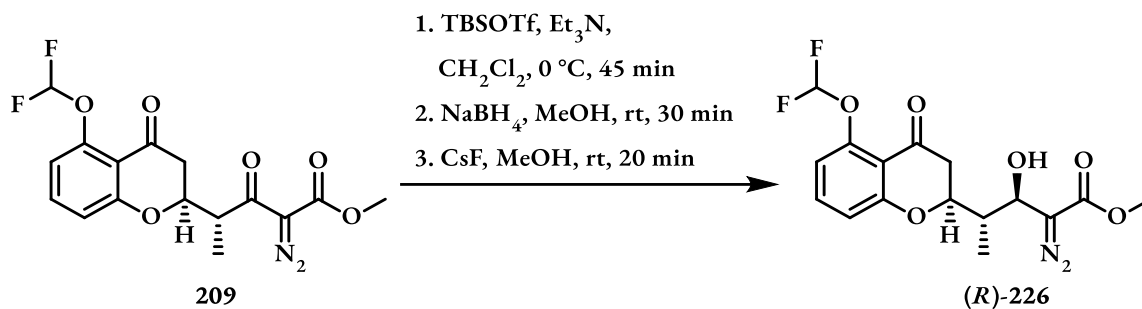
HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₅H₁₄O₇Na: 329.0632, found: 329.0629.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3459 (w), 2956 (w), 1765 (m), 1744 (w), 1641 (s), 1578 (w), 1463 (s), 1362 (m), 1259 (w), 1220 (s), 1139 (w), 1060 (m), 968 (w), 819 (w), 795 (w), 727 (w) cm⁻¹.

m.p.: 174 °C (Et₂O).

[α]: -56.2 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 98%ee).

E.2.51 Methyl (3*R*,4*S*)-2-diazo-4-((*S*)-5-(difluoromethoxy)-4-oxochroman-2-yl)-3-hydroxypentanoate ((*R*)-226)



209 [368.29]	1.00 equiv.	3.50 mmol	1.29 g
TBSOTf [264.34] $\rho = 1.151$	1.10 equiv.	3.85 mmol	0.89 ml
Et₃N [101.19] $\rho = 0.73$	1.10 equiv.	3.85 mmol	0.53 ml
NaBH₄ [37.83]	20.0 equiv.	70.0 mmol	2.65 g

α -Diazo- β -ketoester **209** (1.29 g, 3.50 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dichloromethane (65 mL) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.89 mL, 3.85 mmol, 1.10 equiv.) and triethylamine (0.53 mL, 3.85 mmol, 1.10 equiv.) were added at 0 °C. The reaction was stirred for 45 min, then methanol (5 mL) was added and all volatile components were removed under reduced pressure. The resulting slurry was redissolved in methanol (65 mL) and sodium borohydride (2.65 g, 70.0 mmol, 20.0 equiv.) was added in 4 portions over 30 min. Water (100 mL) was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x100 mL). The organic extracts were combined and a saturated solution of caesium fluoride in methanol (100 mL) was added. After stirring for 20 min, the solution was washed with water (50 mL) and brine (20 mL) and then dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 8:1, no dryload since the crude product is acid labile and eliminates the diazo moiety under dryload preparation conditions) and recrystallized from a mixture of dichloromethane and *n*-pentane to obtain α -diazo- β -hydroxyester (**(R)-226**) (956 mg, 2.58 mmol, 74%) as pale yellow crystals.

TLC: $R_f = 0.49$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.41 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.90 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.79 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 2-H), 6.56 (dd, 1H, J = 73.7 Hz, 76.1 Hz, 12-H), 4.95 (dt, 1H, J = 2.3 Hz, 14.5 Hz, 5a-H), 4.76 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, 9.6 Hz, 6-H), 3.79 (s, 3H, 11-H₃), 2.92 (dd, 2H, J = 14.6 Hz, 16.2 Hz,

7a-H₂), 2.48 (dd, 1H, *J* = 2.3 Hz, 16.2 Hz, 6-OH), 1.95-2.09 (m, 1H, 5-H), 1.07 (s, 3H, *J* = 7.0 Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 190.7 (8-C), 166.8 (4a-C), 162.9 (10-C), 150.2 (1-C), 135.6 (3-C), 116.2 (dd, *J* = 260.3 Hz, 261.7 Hz, 12-C), 116.1 (4-C), 115.3 (2-C), 114.2 (8a-C), 112.8 (7-C), 76.4 (5a-C), 68.7 (6-C), 52.3 (11-C), 41.9 (7a-C), 41.3 (5-C), 10.1 (9-C) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl₃; δ = - 82.8 (q, 2F, *J* = 164.0 Hz, 10-F₂) ppm.

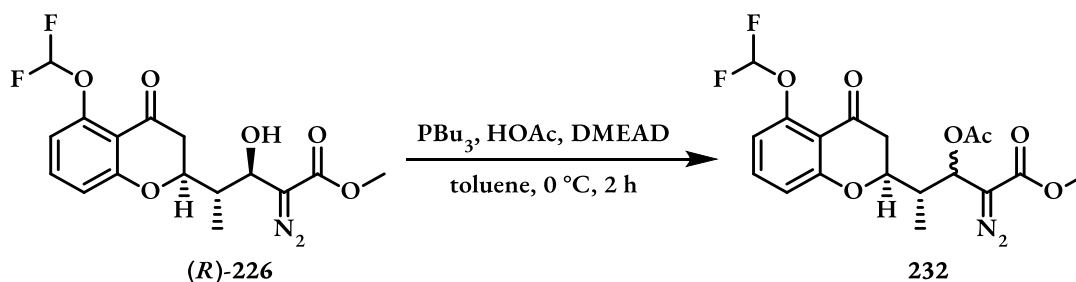
HRMS (ESI+): *m/z* calc. for C₁₆H₁₆F₂N₂O₆Na: 393.0869, found 393.0878.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3468 (w), 2955 (w), 2097 (m), 1747 (w), 1689 (s), 1609 (m), 1574 (w), 1470 (m), 1441 (m), 1383 (m), 1358 (m), 1323 (m), 1278 (m), 1228 (m), 1190 (m), 1120 (s), 1028 (s), 962 (w), 797 (w), 768 (w), 744 (w) cm⁻¹.

m.p.: 132 °C (Et₂O).

[α]: -56.8 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 98%ee).

E.2.52 Methyl (3*R*,4*S*)-2-diazo-4-((*S*)-5-(difluoromethoxy)-4-oxochroman-2-yl)-3-hydroxypentanoate (**232**)



(<i>R</i>)-226 [370.31]	1.00 equiv.	70.2 μmol	26.0 mg
PBu₃ [202.21] ρ = 0.82	1.20 equiv.	84.3 μmol	0.02 ml
HOAc [60.05] ρ = 1.05	1.20 equiv.	84.3 μmol	0.01 ml
DMEAD 234 [234.21]	1.20 equiv.	84.3 μmol	20.0 mg

To an ice-cold solution of (*R*)-**226** (26.0 mg, 70.2 μmol, 1.00 equiv.) in toluene (2 ml) were added tributylphosphine (0.02 ml, 84.3 μmol, 1.20 equiv.), acetic acid (0.01 ml, 84.3 μmol, 1.20 equiv.) and di-2-methoxyethyl azodicarboxylate **234** (20.0 mg, 84.3 μmol, 1.20 equiv.) subsequently in that

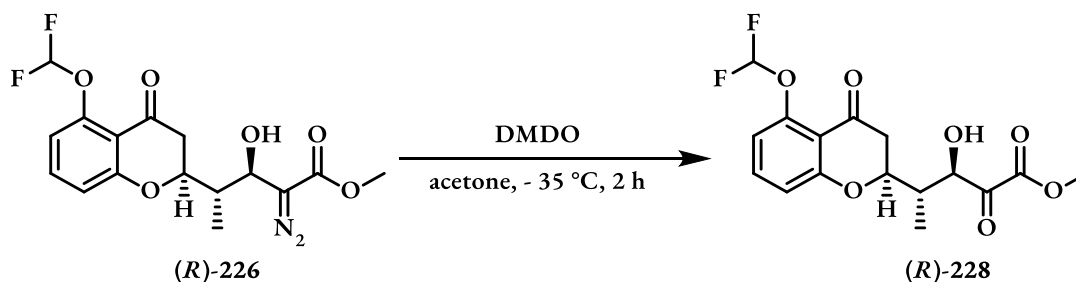
order. The suspension was stirred for 2 h upon which it became a clear solution. Phosphat puffer (4 ml) were added and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x5 ml), the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain clean diester **232** (12.0 mg, 29.1 μ mol, 42%, d.r. 1:1.5) as colourless oil in a mixture of diastereomers.

TLC: R_f = 0.81 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 7.41 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.79 (dd, 1H, J = 0.7 Hz, 8.0 Hz, 4-H), 6.87 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, 8.5 Hz, 2-H), 6.56 (dd, 1H, J = 74.1 Hz, 75.8 Hz, 10-H), 5.93 (d, 1H, J = 6-H), 4.43 (ddd, 1H, J = 2.7 Hz, 3.8 Hz, 13.5 Hz, 5a-H), 3.77 (s, 3H, 12-H₃), 2.80-3.04 (m, 1H, 5-H), 2.34-2.64 (m, 2H, 7a-H₂), 2.09 (s, 3H, 13-H₃), 1.14 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 9-H₃) ppm.

Since the analytic data showed epimerization of the stereocenter at C-10, no further analytic data was acquired for this compound.

E.2.53 Methyl (3*R*,4*S*)-4-((*S*)-5-(difluoromethoxy)-4-oxochroman-2-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pentanoate ((*R*)-**228**)



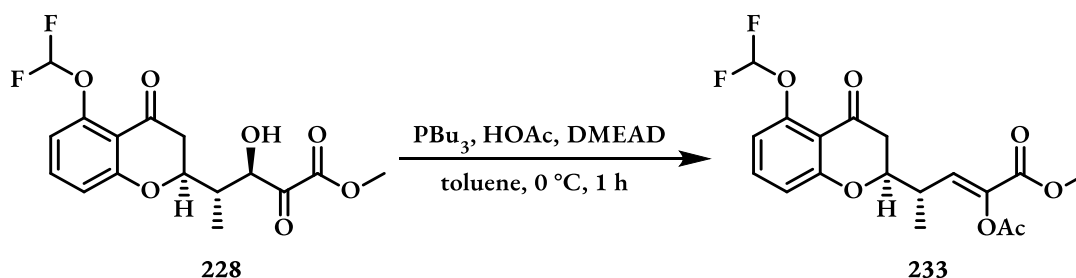
(<i>R</i>)-226 [370.31]	1.00 equiv.	4.20 mmol	1.56 g
DMSO (0.055M/acetone)	1.19 equiv.	4.95 mmol	90.0 ml

Diazo ester (*R*)-**226** (1.56 g, 4.20 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in freshly prepared -35 °C cold dimethyldioxirane solution (90.0 ml, 4.95 mmol, 1.19 equiv.) and stirred at that temperature for 2 h. Then the reaction was warmed to room temperature and all volatiles were removed under reduced pressure. The resulting slurry was dried under high vacuum for 2 h to obtain pure **228** (1.50 g, 4.19 mmol, quant.) as pale yellow oil.

TLC: R_f = 0.50 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

- ¹H-NMR:** 500 MHz, acetone-d₆; δ = 7.54 (t, 1H, J = 8.2 Hz, 3-H), 6.90 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.86 (dd, 1H, J = 74.2 Hz, 76.9 Hz, 10-H), 6.83 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, 8.1 Hz, 2-H), 4.76-4.83 (m, 2H, 5a-H, 6-H), 3.90 (s, 3H, 12-H₃), 3.07 (dd, 1H, J = 14.5 Hz, 16.4 Hz, 7a-Ha), 2.68 (pd, 1H, J = 3.5 Hz, 7.1 Hz, 5-H), 2.55 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 16.4 Hz, 7a-Hb), 2.09 (s, 1H, 10-OH), 1.17 (d, 3H, J = 7.1 Hz, 9-H₃) ppm.
- ¹³C-NMR:** 125 MHz, acetone-d₆; δ = 196.4 (7-C), 190.6 (8-C), 163.3 (11-C), 163.2 (1-C), 151.2 (4a-C), 136.3 (3-C), 117.9 (dd, J = 241.9 Hz, 243.4 Hz, 10-C), 116.7 (4-C), 115.6 (2-C), 114.4 (8a-C), 78.6 (6-C), 76.3 (5a-C), 53.0 (12-C), 41.8 (7a-C), 40.4 (5-C), 11.2 (9-C) ppm.
- ¹⁹F-NMR:** 282 MHz, acetone-d₆; δ = - 83.1 (q, 2F, J = 163.5 Hz, 10-F₂) ppm.
- HRMS (ESI+):** m/z calc. for C₁₆H₁₇F₂O₇: 359.0937, found 359.0947.
- FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3494 (w, br), 2956 (w), 1750 (m), 1693 (m), 1610 (m), 1575 (w), 1470 (m), 1385 (w), 1323 (m), 1277 (m), 1225 (m), 1174 (m), 1124 (s), 1032 (s), 798 (w), 742 (w) cm⁻¹.
- $[\alpha]$:** -44.3 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 98%ee).

E.2.54 Methyl (*S,Z*)-2-acetoxy-4-((*S*)-5-(difluoromethoxy)-4-oxochroman-2-yl)pent-2-enoate (233)



228 [358.29]	1.00 equiv.	137 μmol	49.0 mg
PBu₃ [202.21] ρ = 0.82	1.20 equiv.	164 μmol	0.04 ml
HOAc [60.05] ρ = 1.05	1.10 equiv.	151 μmol	0.01 ml
DMEAD 234 [234.21]	1.20 equiv.	164 μmol	38.0 mg

To an ice-cold solution of **228** (49.0 mg, 137 μmol , 1.00 equiv.) in toluene (3 ml) were added tributylphosphine (0.04 ml, 164 μmol , 1.20 equiv.), acetic acid (0.01 ml, 151 μmol , 1.10 equiv.) and di-2-methoxyethyl azodicarboxylate **234** (38.0 mg, 164 μmol , 1.20 equiv.) subsequently in that order. The suspension was stirred for 1 h before water (3 ml) was added. The organic layer was washed with water (1x2 ml) and brine (1x2 ml) and then dried over sodium sulfate. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain pure **233** (21.0 mg, 52.5 μmol , 38%) as colourless oil.

TLC: $R_f = 0.62$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

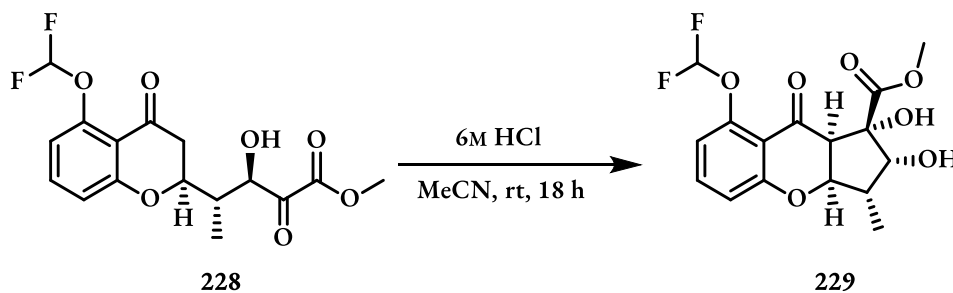
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.43$ (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.91 (dd, 1H, $J = 0.9$ Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.81 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, 2-H), 6.56 (dd, 1H, $J = 74.2$ Hz, 75.6 Hz, 10-H), 6.46 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz, 6-H), 4.32 (ddd, 1H, $J = 3.3$ Hz, 6.4 Hz, 12.4 Hz, 5a-H), 3.79 (s, 3H, 12- H_3), 2.86-3.00 (m, 1H, 5-H), 2.68 (ddd, 2H, $J = 7.9$ Hz, 16.3 Hz, 19.6 Hz, 7a- H_2), 2.27 (s, 3H, 14- H_3), 1.22 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, 9- H_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 199.8$ (8-C), 168.8 (12-C), 162.5 (13-C), 162.1 (1-C), 150.1 (4a-C), 139.4 (7-C), 135.8 (3-C), 130.3 (6-C), 116.2 (t, $J = 261.3$ Hz, 10-C), 116.1 (4-C), 115.4 (2-C), 114.3 (8a-C), 79.6 (5a-C), 52.7 (12-C), 41.8 (7a-C), 36.5 (5-C), 20.5 (14-C), 15.1 (9-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$: 282 MHz, CDCl_3 ; $\delta = -82.5$ (q, 2F, $J = 163.9$ Hz, 10- F_2) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_7\text{Na}$: 407.0913, found 407.0929.

E.2.55 Methyl (1*S*,2*R*,3*S*,3*aR*,9*aR*)-8-(difluoromethoxy)-1,2-dihydroxy-3-methyl-9-oxo-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (**229**)



228 [358.29]	1.00 equiv.	184 μmol	66.0 mg
HCl (6M/aq.)	1.63 equiv.	300 μmol	0.05 ml

Hydroxy ester **228** (66.0 mg, 184 μmol , 1.00 equiv.) was dissolved in MeCN (5 mL) and 6M hydrochloric acid (0.05 mL, 0.30 mmol, 1.63 equiv.) was added. The solution was stirred for 18 h, then water (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x10 mL) and dried over sodium sulfate. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain diol **229** (63.0 mg, 177 μmol , 96%) as white solid.

TLC: R_f = 0.38 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

^1H -NMR: 500 MHz, CDCl_3 ; δ = 7.44 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.90 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, 8.4 Hz, 4-H), 6.84 (dd, 1H, J = 0.8 Hz, 8.1 Hz, 2-H), 6.55 (dd, 1H, J = 73.6 Hz, 75.6 Hz, 12-H), 4.74 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, 7.7 Hz, 5a-H), 4.38 (s, br, 1H, 6-OH), 4.27 (s, 1H, 7-OH), 3.57 (s, 3H, 11-H₃), 3.46 (d, 1H, J = 7.7 Hz, 7a-H), 2.92 (d, 1H, J = 4.5 Hz, 6-H), 2.75 (tt, 1H, J = 3.7 Hz, 7.4 Hz, 11.0 Hz, 5-H), 1.17 (d, 3H, J = 7.4 Hz, 9-H₃) ppm.

^{13}C -NMR: 125 MHz, CDCl_3 ; δ = 189.8 (8-C), 173.4 (4a-C), 162.5 (10-C), 149.6 (1-C), 135.9 (3-C), 116.5 (8a-C), 116.0 (dd, J = 261.4 Hz, 262.4 Hz, 12-C), 115.7 (4-C), 115.6 (2-C), 83.8 (7a-C), 83.6 (7-C), 76.4 (5a-C), 59.9 (6-C), 53.3 (11-C), 43.9 (5-C), 10.7 (9-C) ppm.

^{19}F -NMR: 282 MHz, CDCl_3 ; δ = - 82.5 (d, 2F, J = 17.1 Hz, 12-F₂) ppm.

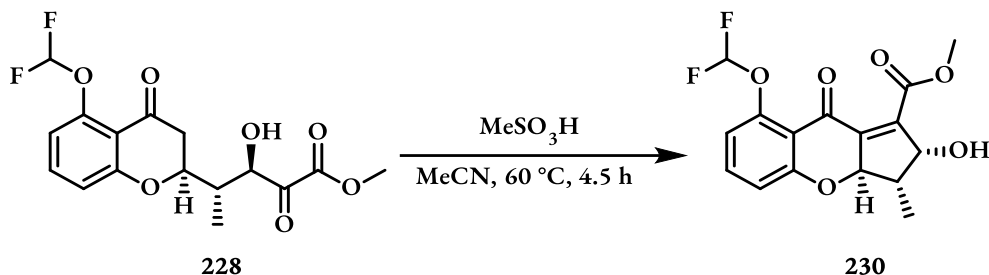
HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_7\text{Na}$: 381.0756, found 381.0767.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3466 (w), 2955 (w), 1737 (m), 1680 (m), 1609 (s), 1576 (w), 1471 (m), 1383 (w), 1325 (w), 1278 (w), 1244 (w), 1212 (w), 1119 (s), 1039 (m), 966 (w), 914 (w), 826 (w), 763 (w), 738 (w) cm^{-1} .

m.p.: 128 $^\circ\text{C}$ (Et_2O).

$[\alpha]$: -8.7 (c 0.25, CHCl_3 , for a sample with 98% ee).

E.2.56 Methyl (2*R*,3*S*,3*aR*)-8-(difluoromethoxy)-2-hydroxy-3-methyl-9-oxo-2,3,3*a*,9-tetrahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (230)



228 [358.29]	1.00 equiv.	95.0 μmol	34.0 mg
MeSO₃H [96.11] $\rho = 1.48$	2.00 equiv.	190 μmol	0.01 ml

Methanesulfonic acid (0.01 ml, 190 μmol , 2.00 equiv.) was added to a solution of hydroxy ester **228** (34.0 mg, 95.0 μmol , 1.00 equiv.) in MeCN (3 mL) and the solution was stirred for 4.5 h at 60 °C. Brine (3 ml) was added and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x3 ml). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain pure **230** (17.0 mg, 47.5 μmol , 50%) as colourless oil.

TLC: $R_f = 0.58$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.45 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 4-H), 6.85 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, 2-H), 6.58 (t, 1H, $J = 74.6$ Hz, 10-H), 5.20 (dd, 1H, $J = 1.6$ Hz, 6.5 Hz, 5a-H), 4.88 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, 6.3 Hz, 6-H), 3.90 (s, 3H, 12-H₃), 2.62 (dd, 1H, $J = 6.8$ Hz, 13.6 Hz, 5-H), 1.36 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 178.0 (8-C), 165.8 (11-C), 162.8 (1-C), 150.9 (4a-C), 140.8 (7a-C), 140.7 (7-C), 136.3 (3-C), 116.5 (4-C), 116.5 (8a-C), 116.0 (t, $J = 262.0$ Hz, 10-C), 115.8 (2-C), 88.9 (5a-C), 76.3 (6-C), 52.9 (12-C), 44.9 (5-C), 11.1 (9-C) ppm.

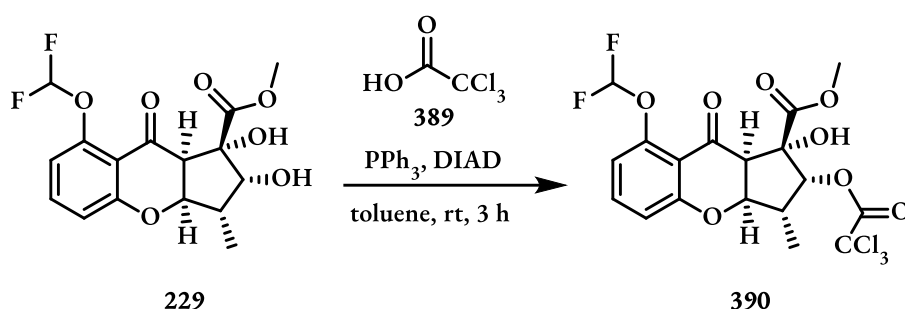
¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl₃; δ = - 84.7 (d, 2F, $J = 16.9$ Hz, 10-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₆H₁₅F₂O₆: 341.0831, found 341.0839.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3487 (w), 2959 (w), 1729 (w), 1682 (m), 1610 (s), 1576 (w), 1471 (m), 1382 (w), 1324 (w), 1244 (m), 1125 (s), 1043 (w), 992 (w), 963 (w), 799 (w), 737 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]$: -22.2 (c 0.50, CHCl_3 , for a sample with 98%ee).

E.2.57 Methyl (1*S*,2*R*,3*R*,3*aR*,9*aR*)-8-(difluoromethoxy)-1-hydroxy-3-methyl-9-oxo-2-(2,2,2-trichloroacetoxy)-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene 1-carboxylate (389**)**



229 [358.29]	1.00 equiv.	75.4 μmol	27.0 mg
PPh₃ [262.29]	5.00 equiv.	363 μmol	95.0 mg
DIAD [202.21] $\rho = 1.03$	5.00 equiv.	363 μmol	0.07 ml
TCA 389 [163.39]	4.50 equiv.	327 μmol	53.0 mg

Triphenylphosphine (95.0 mg, 363 μmol , 5.00 equiv.), trichloroacetic acid (53.0 mg, 327 μmol , 4.50 equiv.) and diisopropyl azodicarboxylate (0.07 ml, 363 μmol , 5.00 equiv.) were added subsequently in that order to a solution of tricyclus **229** (27.0 mg, 75.4 μmol , 1.00 equiv.) in toluene (1.5 ml). The solution was stirred at room temperature for 3 h before all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to obtain pure **390** (25.0 mg, 49.6 μmol , 66%) as colourless oil.

TLC: R_f = 0.75 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, acetone- d_6 ; δ = 7.58 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.98 (dd, 1H, J = 0.8 Hz, 8.4 Hz, 4-H), 6.89 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 2-H), 6.83 (dd, 1H, J = 74.6 Hz, 75.9 Hz, 10-H), 5.55 (d, 1H, J = 6.4 Hz, 6-H), 4.94 (dd, 1H, J = 5*a*-H), 3.74

(s, 1H, 7-OH), 3.59 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, 7a-H), 3.49 (s, 3H, 12-H₃), 2.92-3.06 (m, 1H, 5-H), 1.25 (d, 3H, $J = 7.4$ Hz, 9-H₃) ppm.

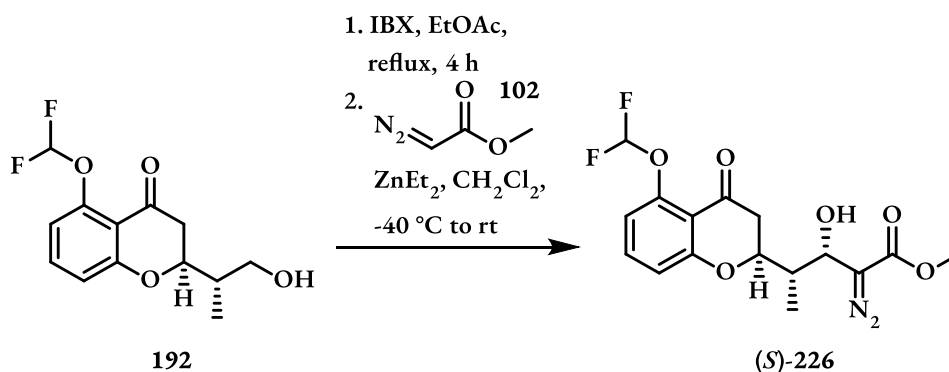
¹³C-NMR: 75 MHz, acetone-d₆; δ = 188.9 (8-C), 172.9 (11-C), 164.9 (13-C), 163.2 (1-C), 150.6 (4a-C), 136.7 (3-C), 117.6 (t, $J = 258.7$ Hz, 10-C), 117.1 (8a-C), 116.9 (4-C), 115.9 (2-C), 84.0 (14-C), 81.3 (7-C), 65.5 (6-C), 61.2 (5a-C), 52.9 (12-C), 43.2 (7a-C), 22.0 (5-C), 11.5 (9-C) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, acetone-d₆; δ = - 81.1 (d, 2F, $J = 17.8$ Hz, 10-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₈H₁₅Cl₃F₂O₈Na: 524.9698, found 524.9700.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3476 (w), 2962 (w), 2924 (w), 1675 (s), 1601 (s), 1574 (w), 1470 (s), 1442 (w), 1380 (w), 1331 (m), 1257 (s), 1083 (s), 1036 (w), 914 (w), 887 (w), 789 (m), 731 (s), 583 (w) cm⁻¹.

E.2.58 Methyl (3*S*,4*S*)-2-diazo-4-((*S*)-5-(difluoromethoxy)-4-oxochroman-2-yl)-3-hydroxypentanoate ((*S*)-226)



192 [272.25]	1.00 equiv.	6.10 mmol	1.66 g
IBX [280.02]	2.00 equiv.	12.2 mmol	3.42 g
MDA 102 (11.55M/ CH_2Cl_2)	1.20 equiv.	7.32 mmol	0.63 ml
ZnEt₂ (1M/heptane)	1.20 equiv.	7.32 mmol	7.32 ml

IBX (3.42 g, 12.2 mmol, 2.00 equiv.) was added to a solution of alcohol **192** (1.66 g, 6.10 mmol, 1.00 equiv.) in ethyl acetate (100 mL) and the suspension was heated under reflux for 4 h. After cooling to room temperature, the reaction was concentrated under reduced pressure and the remnants were

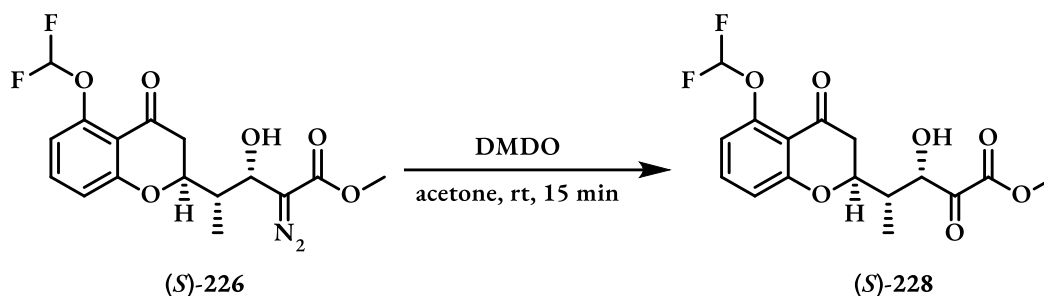
suspended in diethyl ether (100 mL) and stirred for 5 min. The suspension was filtered over a pad of sodium sulfate and washed with diethyl ether (50 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the remnants were dissolved in dichloromethane (30 mL) and cooled to -78 °C. In another flask, methyl diazoacetate solution (0.63 mL, 7.32 mmol, 1.20 equiv.) was diluted in dichloromethane and cooled to -78 °C before diethylzinc solution (1M in heptane, 7.32 mL, 7.32 mmol, 1.20 equiv.) was added dropwise. The solution was allowed to warm to -50 °C, then the previously prepared aldehyde-solution was added via a cannula. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for further 2 h. Then, the whole mixture was directly poured onto a wide column and purified by column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain diazo ester (*S*)-**226** (2.08 g, 5.63 mmol, 92%, 4:1 d.r.) as yellow powder. The diastereomers were separated via recrystallization from small amounts of diethyl ether at room temperature.

TLC:	$R_f = 0.44$ (<i>n</i> -pentane/ethyl acetate 2:1).
¹H-NMR:	500 MHz, CDCl ₃ ; $\delta = 7.43$ (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.87 (dd, 1H, $J = 1.0$ Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.83 (dd, 1H, $J = 0.9$ Hz, 8.1 Hz, 2-H), 6.56 (dd, 1H, $J = 65.8$ Hz, 67.5 Hz, 12-H), 4.78 (dd, 1H, $J = 5.9$ Hz, 6.5 Hz, 6-H), 4.61 (dt, 1H, $J = 2.9$ Hz, 14.1 Hz, 5a-H), 3.77 (s, 3H, 11-H ₃), 2.95 (dd, 1H, $J = 14.1$ Hz, 16.3 Hz, 7a-H _a), 2.75 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, 6-OH), 2.55 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, 16.3 Hz, 7a-H _b), 2.18 (pd, 1H, $J = 3.1$ Hz, 6.9 Hz, 5-H), 1.23 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 9-H ₃) ppm.
¹³C-NMR:	125 MHz, CDCl ₃ ; $\delta = 190.5$ (8-C), 166.7 (4a-C), 162.6 (10-C), 150.2 (1-C), 150.2 (7-C), 135.8 (3-C), 116.2 (t, $J = 261.2$, 12-C), 116.0 (4-C), 115.4 (2-C), 114.2 (8a-C), 78.7 (5a-C), 68.4 (6-C), 52.2 (11-C), 41.8 (7a-C), 41.8 (5-C), 9.6 (9-C) ppm.
¹⁹F-NMR:	282 MHz, CDCl ₃ ; $\delta = -82.7$ (q, 2F, $J = 163.8$ Hz, 12-F ₂) ppm.
HRMS (ESI+):	m/z calc. for C ₁₆ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₆ Na: 393.0869, found 393.0868.
FT-IR:	Film; $\tilde{\nu} = 3472$ (w), 2957 (w), 1730 (m), 1690 (m), 1608 (m), 1575 (w), 1469 (m), 1384 (w), 1321 (m), 1275 (m), 1222 (m), 1180 (m), 1118 (s), 1032 (s), 963 (m), 911 (m), 795 (m), 731 (s), 648 (w), 581 (w), 555 (w), 521 (w) cm ⁻¹ .

m.p.: 130 °C (Et₂O).

[α]: -102.6 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 98%ee).

E.2.59 Methyl (3*S*,4*S*)-4-((*S*)-5-(difluoromethoxy)-4-oxochroman-2-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pentanoate ((*S*)-228)



(<i>S</i>)-226[272.25]	1.00 equiv.	0.783 mmol	290 mg
DMDO (0.055M/acetone)	2.10 equiv.	1.65 mmol	30.0 ml

Diazo ester (*S*)-226 (290 mg, 0.783 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in freshly prepared dimethyldioxirane solution (30.0 ml, 1.65 mmol, 2.10 equiv.) and stirred for 15 min at room temperature. Then all volatiles were removed under reduced pressure and the resulting slurry was dried under high vacuum for 2 h. Keto ester (*S*)-228 (280 mg, 0.782 mmol, quant.) was obtained as pale yellow oil.

TLC: R_f = 0.16 (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 7.42 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.90 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.81 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, 8.1 Hz, 2-H), 6.57 (dd, 1H, J = 74.3 Hz, 75.4 Hz, 10-H), 5.04 (d, 1H, J = 3.1 Hz, 6-H), 4.53 (ddd, 1H, J = 2.9 Hz, 5.7 Hz, 13.0 Hz, 5a-H), 3.93 (d, 3H, 12-H₃), 3.23 (s, br, 1H, 6-OH), 2.85 (ddd, 2H, J = 8.0 Hz, 16.5 Hz, 19.4 Hz, 7a-H₂), 2.46-2.62 (m, 1H, 5-H), 1.04 (d, 3H, J = 7.2 Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ = 196.1 (8-C), 190.2 (7-C), 162.4 (11-C), 161.2 (1-C), 150.2 (4a-C), 135.8 (3-C), 116.7 (t, J = 261.1 Hz, 10-C), 115.9 (4-C), 115.5 (2-C), 114.3 (8a-C), 78.3 (5a-C), 74.9 (6-C), 53.5 (12-C), 41.3 (7a-C), 40.3 (5-C), 9.8 (9-C) ppm.

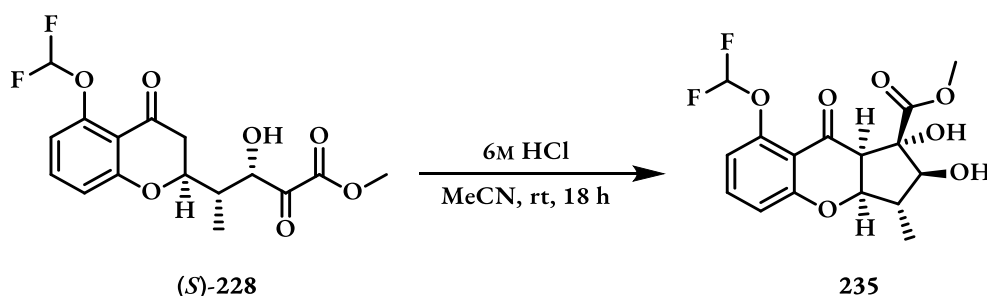
^{19}F -NMR: 282 MHz, CDCl_3 ; $\delta = -82.7$ (d, 2F, $J = 69.5$ Hz, 10-F₂) ppm.

HRMS (ESI-): m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{O}_7\text{Na}$: 357.0791, found 357.0793.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu} = 3471$ (w, br), 2957 (w), 1730 (m), 1690 (m), 1608 (m), 1575 (w), 1469 (m), 1384 (w), 1321 (m), 1275 (m), 1222 (m), 1180 (w), 1118 (s), 1032 (s), 963 (m), 911 (m), 795 (m), 731 (s), 648 (w), 581 (w), 555 (w), 521 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]$: -119.3 (c 1.0, CHCl_3 , for a sample with 98%ee).

E.2.60 Methyl (1*S*,2*S*,3*S*,3*aR*,9*aR*)-8-(difluoromethoxy)-1,2-dihydroxy-3-methyl-9-oxo-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (235**)**

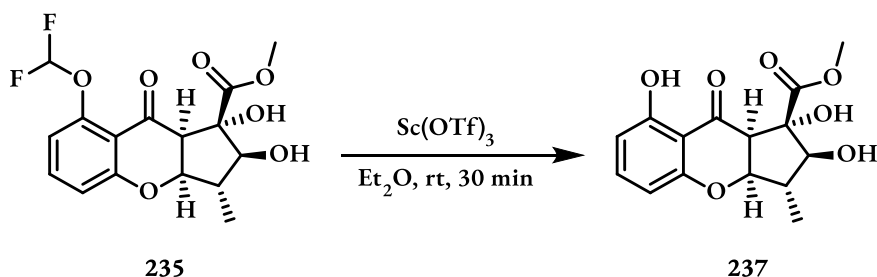


(<i>S</i>)-228 [358.29]	1.00 equiv.	0.486 mmol	174 mg
HCl (6M/aq.)	12.4 equiv.	6.00 mmol	1.00 ml

Hydrochloric acid (6M, 1.0 ml, 6.00 mmol, 12.4 equiv.) was added to a solution of (*S*)-**228** (174 mg, 0.486 mmol, 1.00 equiv.) in acetonitrile (20 ml). The pale yellow solution was stirred for 18 h at room temperature before water (10 mL) and dichloromethane (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x20 mL) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate. All volatiles removed under reduced pressure and the crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain *trans*-diol (**235**) (134 mg, 0.374 mmol, 77%, 4:1 d.r.) as colourless oil.

TLC:	$R_f = 0.28$ (<i>n</i> -pentane/ethyl acetate 1:1).
$^1\text{H-NMR}$:	500 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.42$ (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.89 (dd, 1H, $J = 0.9$ Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.81 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, 2-H), 6.55 (dd, 1H, $J = 72.9$ Hz, 76.5 Hz, 12-H), 4.64 (dd, 1H, $J = 6.9$ Hz, 10.4 Hz, 5a-H), 4.31 (s, br, 1H, 7-OH), 3.82 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, 6-H), 3.67 (s, 3H, 11- H_3), 3.39 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, 7a-H), 3.24 (s, br, 1H, 6-OH), 2.65 (dp, 1H, $J = 6.8$ Hz, 10.6 Hz, 5-H), 1.32 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, 9- H_3) ppm.
$^{13}\text{C-NMR}$:	125 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 189.8$ (8-C), 172.3 (4a-C), 161.9 (10-C), 149.5 (1-C), 135.8 (3-C), 116.5 (8a-C), 116.2 (dd, $J = 260.0$ Hz, 262.8 Hz, 12-C), 115.9 (4-C), 115.3 (2-C), 86.6 (7a-C), 83.0 (7-C), 81.5 (5a-C), 57.8 (6-C), 53.0 (11-C), 44.5 (5-C), 16.0 (9-C) ppm.
$^{19}\text{F-NMR}$:	282 MHz, CDCl_3 ; $\delta = -82.6$ (dd, 2F, $J = 164.5$ Hz, 411.2 Hz, 12- F_2) ppm.
HRMS (ESI+):	m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{O}_7\text{Na}$: 357.0791, found 357.0796.
FT-IR:	Film; $\tilde{\nu} = 3473$ (w), 2961 (w), 1738 (m), 1681 (m), 1610 (s), 1577 (w), 1472 (m), 1378 (w), 1327 (w), 1284 (w), 1257 (w), 1220 (m), 1123 (s), 1048 (m), 972 (w), 912 (w), 827 (w), 795 (w), 734 (w) cm^{-1} .
$[\alpha]$:	-21.3 (c 1.0, CHCl_3 , for a sample with 98%ee).

E.2.61 Methyl (1*S*,2*S*,3*S*,3*aR*,9*aR*)-1,2,8-trihydroxy-3-methyl-9-oxo-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexa-hydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (237)



235 [358.29]	1.00 equiv.	36.3 μmol	13.0 mg
Sc(OTf)_3 [492.16]	3.00 equiv.	109 μmol	54.0 mg

Scandium triflate (54.0 mg, 109 μmol , 3.00 equiv.) was added to a solution of difluoromethyl ether **235** (13.0 mg, 36.3 μmol , 1.00 equiv.) in diethyl ether (2 ml). The bright yellow solution was stirred for 30 min at room temperature before water (5 ml) was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x5 ml), the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and all volatiles were removed under reduced pressure. 6,7-*epi* preussochromone D (**237**) was isolated as colourless oil (2.00 mg, 6.49 μmol , 18%).

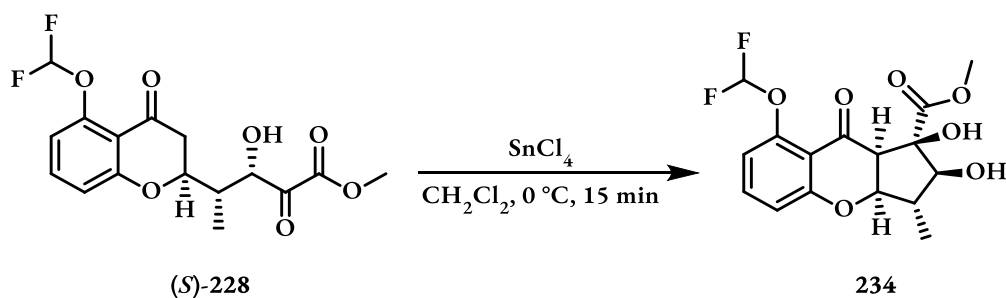
TLC: $R_f = 0.23$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, acetone- d_6 ; $\delta = 11.79$ (s, 1H, 1-OH), 7.42 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.41 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 4-H, 2-H), 4.82 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, 6.8 Hz, 5a-H), 4.68 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, 6-OH), 3.80 (s, 1H, 7-OH), 3.72 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 6-H), 3.56 (s, 3H, 12- H_3), 3.53 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, 7a-H), 2.49-2.61 (m, 1H, 5-H), 1.26 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, 9- H_3) ppm.

HRMS (ESI-): m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_7$: 305.0667, found 305.0667.

The analytical data is not in accordance with the literature.^[14]

E.2.62 Methyl (1*R*,2*S*,3*S*,3*aR*,9*aR*)-8-(difluoromethoxy)-1,2-dihydroxy-3-methyl-9-oxo-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (**234**)



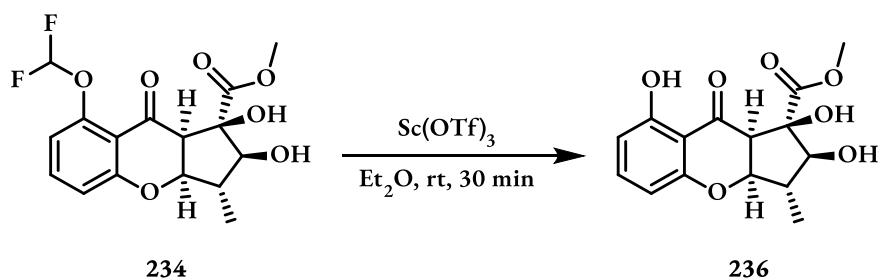
$(S)\text{-228}$ [358.29]	1.00 equiv.	0.783 mmol	281 mg
SnCl_4 [260.05] $\rho = 2.226$	4.00 equiv.	3.13 mmol	0.37 ml

Tin tetrachloride (0.37 mL, 3.13 mmol, 4.00 equiv.) was added in one portion to a solution of keto ester $(S)\text{-228}$ (281 mg, 0.783 mmol, 1.00 equiv.) at 0 °C. The yellow solution was stirred for 15 min and then water (20 ml) was added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x20 mL) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate. All volatiles were

removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain *cis*-diol **234** (170 mg, 0.475 mmol, 61%) as colourless powder.

- TLC:** $R_f = 0.32$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).
- ¹H-NMR:** 500 MHz, CDCl₃; $\delta = 7.42$ (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.88 (dd, 1H, $J = 0.9$ Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.81 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, 2-H), 6.57 (dd, 1H, $J = 71.8$ Hz, 77.5 Hz, 12-H), 4.57 (dd, 1H, $J = 4.1$ Hz, 8.0 Hz, 5a-H), 3.92 (s, 3H, 11-H₃), 3.87 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 11.5 Hz, 6-H), 3.86 (s, 1H, 7-OH), 3.52 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 7a-H), 2.47 (dq, 1H, $J = 4.1$ Hz, 7.2 Hz, 14.3 Hz, 5-H), 2.38 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, 6-OH), 1.38 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, 9-H₃) ppm.
- ¹³C-NMR:** 125 MHz, CDCl₃; $\delta = 187.9$ (8-C), 173.2 (4a-C), 162.3 (10-C), 149.8 (1-C), 136.1 (3-C), 116.5 (8a-C), 116.1 (dd, $J = 259.0$ Hz, 263.4 Hz, 12-C), 115.7 (4-C), 115.2 (2-C), 83.5 (7a-C), 82.7 (7-C), 81.4 (5a-C), 55.5 (6-C), 54.0 (11-C), 48.7 (5-C), 16.5 (9-C) ppm.
- ¹⁹F-NMR:** 282 MHz, CDCl₃; $\delta = -82.6$ (d, 2F, $J = 164.4$ Hz, 12-F₂) ppm.
- HRMS (ESI+):** m/z calc. for C₁₆H₁₆F₂O₇Na: 381.0756, found 381.0747.
- FT-IR:** Film; $\tilde{\nu} = 3481$ (w), 2961 (w), 1735 (m), 1682 (m), 1610 (s), 1575 (w), 1472 (m), 1378 (w), 1328 (w), 1268 (m), 1239 (w), 1124 (s), 1042 (m), 962 (w), 796 (w), 738 (w) cm⁻¹.
- m.p.:** 159 °C (CHCl₃).
- $[\alpha]$:** -34.8 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 98%ee).

E.2.63 Methyl (1*R*,2*S*,3*S*,3*aR*,9*aR*)-1,2,8-trihydroxy-3-methyl-9-oxo-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (236)



234 [358.29]	1.00 equiv.	634 μmol	227 mg
Sc(OTf)₃ [492.16]	2.00 equiv.	1.27 mmol	625 mg

Scandium triflate (625 mg, 1.27 mmol, 2.00 equiv.) was added to a solution of difluoromethyl ether **234** (227 mg, 634 μmol , 1.00 equiv.) in diethyl ether (80 ml). The bright yellow solution was stirred for 24 h at room temperature before water (20 ml) was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x20 ml), the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and all volatiles were removed under reduced pressure. 6-*epi* preussochromone D (**236**) was isolated as colourless powder (104 mg, 337 μmol , 53%).

TLC: $R_f = 0.44$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 500 MHz, acetone-*d*₆; δ = 11.83 (s, 1H, 1-OH), 7.40 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.38 (ddd, 2H, $J = 0.70$ Hz, 8.3 Hz, 11.0 Hz, 4-H, 2-H), 4.76 (dd, 1H, $J = 4.1$ Hz, 8.1 Hz, 5a-H), 4.43 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, 7-OH), 4.41 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 6-OH), 3.94 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 6-H), 3.80 (s, 3H, 12-H₃), 3.63 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, 8.1 Hz, 7a-H), 2.55 (dq, $J = 4.1$ Hz, 7.2 Hz, 9.3 Hz, 5-H), 1.34 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 125 MHz, acetone-*d*₆; δ = 197.0 (8-C), 173.7 (12-C), 162.8 (1-C), 162.1 (4a-C), 139.6 (3-C), 109.2 (8a-C), 109.1 (4-C), 108.1 (2-C), 84.9 (7-C), 84.1 (6-C), 82.5 (5a-C), 53.0 (7a-C), 52.8 (12-C), 48.8 (5-C), 16.4 (9-C) ppm.

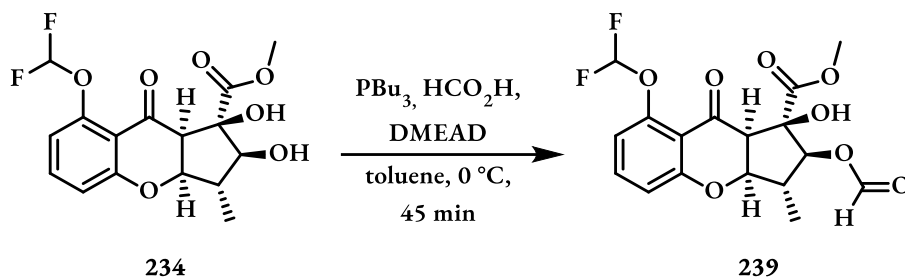
HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₅H₁₆O₇Na: 331.0788, found 331.0782.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3470 (w), 2960 (w), 1734 (m), 1696 (w), 1636 (s), 1576 (w), 1461 (s), 1370 (m), 1220 (s), 1158 (m), 1068 (s), 1041 (w), 962 (w), 822 (w), 795 (w), 735 (m), 628 (w), 593 (w) cm⁻¹.

m.p.: 169 °C (Et₂O).

[α]: +13.5 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 97%ee).

E.2.64 Methyl (1*R*,2*S*,3*R*,3*aR*,9*aR*)-8-(difluoromethoxy)-2-(formyloxy)-1-hydroxy-3-methyl-9-oxo-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (239**)**



234 [358.29]	1.00 equiv.	80.9 μmol	29.0 mg
PBu₃ [202.32] $\rho = 0.82$	5.00 equiv.	405 μmol	0.10 ml
HCO₂H [46.03] $\rho = 1.22$	5.00 equiv.	405 μmol	0.02 ml
DMEAD 234 [234.21]	5.00 equiv.	405 μmol	95.0 mg

Formic acid (0.02 ml, 405 μmol , 5.00 equiv.) was added to a solution of diol **234** (29.0 mg, 80.9 μmol , 1.00 equiv.) and di-2-methoxyethyl azodicarboxylate **234** (95.0 mg, 405 μmol , 5.00 equiv.) in toluene (3 ml) at 0 °C. Tributylphosphine (0.10 ml, 405 μmol , 5.00 equiv.) was added over a period of 15 min via syringe pump and the reaction was stirred for further 30 min. Silica was added and all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain pure formic acid ester **239** (16.0 mg, 41.4 μmol , 51%) as colourless oil.

TLC: $R_f = 0.40$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 8.06 (s, 1H, 13-H), 7.42 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.89 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 4-H), 6.81 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, 2-H), 6.56 (dd, 1H, $J = 71.7$ Hz, 77.6 Hz, 10-H), 5.00 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, 6-H), 4.62 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz, 7.6 Hz, 5*a*-H), 3.92 (s, 3H, 12-H₃), 3.62 (s, br, 1H, 7-OH), 3.60 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, 7*a*-H), 2.84–3.00 (m, 1H, 5-H), 1.35 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ = 187.0 (8-C), 172.6 (11-C), 162.2 (1-C), 160.3 (13-C), 149.9 (4*a*-C), 136.1 (3-C), 116.6 (4-C), 116.1 (dd, $J = 259.2$ Hz, 263.3 Hz,

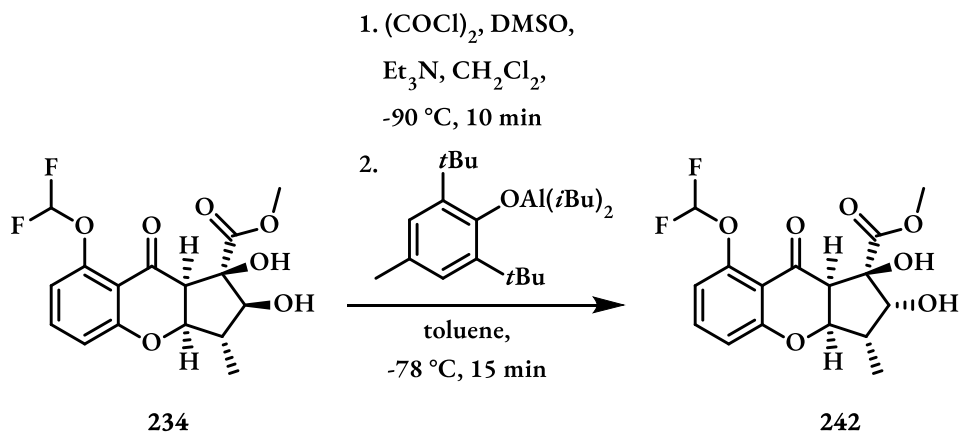
10-C), 115.6 (8a-C), 115.4 (2-C), 83.0 (6-C), 81.8 (7-C), 80.9 (5a-C), 55.6 (12-C), 54.1 (7a-C), 45.3 (5-C), 16.4 (9-C) ppm.

^{19}F -NMR: 282 MHz, CDCl_3 ; δ = -82.6 (dd, 2F, J = 164.6 Hz, 615.5 Hz, 12-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_8\text{Na}$: 409.0711, found 409.0718.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3464 (w), 2961 (w), 1732 (m), 1676 (w), 1653 (m), 1609 (s), 1570 (w), 1468 (m), 1439 (w), 1367 (w), 1338 (w), 1315 (w), 1268 (m), 1207 (w), 1178 (w), 1122 (s), 1050 (w), 987 (w), 942 (w), 914 (w), 868 (w), 802 (w), 769 (w), 732 (m), 682 (w) cm^{-1} .

E.2.65 Methyl (1*R*,2*R*,3*S*,3*aR*,9*aR*)-8-(difluoromethoxy)-1,2-dihydroxy-3-methyl-9-oxo-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (242)



234 [358.29]	1.00 equiv.	72.6 μmol	26.0 mg
DMSO [78.13] ρ = 1.10	11.6 equiv.	846 μmol	0.06 ml
$(\text{COCl})_2$ [126.93] ρ = 1.48	4.82 equiv.	350 μmol	0.03 ml
Et_3N [101.19] ρ = 0.73	11.9 equiv.	866 μmol	0.12 ml
DIBAL (1M/toluene)	1.93 equiv.	140 μmol	0.14 ml

2,6-Di-<i>tert</i>-butyl-4-methylphenol [220.35]	2.00 equiv.	145 μmol	32.0 mg
---	-------------	---------------------	---------

Dimethylsulfoxide (0.06 mL, 846 μmol , 11.6 equiv.) was added dropwise at $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a solution of oxalyl chloride (0.03 mL, 350 μmol , 4.82 equiv.) in dichloromethane. The solution was stirred for 20 min and then *cis*-diol **234** (26.0 mg, 72.6 μmol , 1.00 equiv.) in dichloromethane (1 mL) was added via canula. The reaction was stirred for 5 min before triethylamine (0.12 mL, 866 μmol , 11.9 equiv.) was added dropwise. After stirring for further 5 min the reaction was stopped by addition of acetic acid (0.2 mL) and allowed to warm to room temperature. Water (5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x5 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, then the solvent was removed under reduced pressure. The crude ketone was dissolved in toluene (1.5 mL) and cooled to $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$. In another flask, *diisobutyl* aluminium hydride solution (0.14 mL, 140 μmol , 1.93 equiv.) was added dropwise at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a solution of 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol (32.0 mg, 0.145 mmol, 2.00 equiv.) in toluene (2 mL). The solution was stirred for 1 h and then cooled to $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$. The previously prepared ketone solution was added via cannula and stirred for 15 min at $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then 1M hydrochloric acid (1 mL) was added and the reaction was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x5 mL) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain *trans*-diol **242** (16.0 mg, 0.0447 mmol, 62%) as colourless oil.

TLC: $R_f = 0.34$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.41$ (t, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$, 3-H), 6.88 (dd, 1H, $J = 1.0\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 4-H), 6.80 (dd, 1H, $J = 0.8\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 2-H), 6.57 (dd, 1H, $J = 72.1\text{ Hz}$, 77.2 Hz, 12-H), 4.74 (dd, 1H, $J = 5.1\text{ Hz}$, 8.6 Hz, 5a-H), 4.11 (d, 1H, $J = 3.0\text{ Hz}$, 6-H), 3.96 (s, 3H, 11- H_3), 3.85 (d, 1H, $J = 8.6\text{ Hz}$, 7a-H), 3.56 (s, 1H, 7-OH), 2.90 (qt, 1H, $J = 4.6\text{ Hz}$, 7.2 Hz, 5-H), 2.73 (s, 1H, 6-OH), 1.30 (d, 3H, $J = 7.3\text{ Hz}$, 9- H_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 189.6$ (8-C), 173.2 (4a-C), 162.5 (10-C), 149.7 (1-C), 136.0 (3-C), 116.5 (8a-C), 116.2 (dd, $J = 259.1\text{ Hz}$, 262.9 Hz, 12-C), 115.9

(4-C), 115.0 (2-C), 84.9 (7a-C), 80.1 (7-C), 77.4 (5a-C), 57.0 (6-C), 54.0 (11-C), 46.1 (5-C), 11.4 (9-C) ppm.

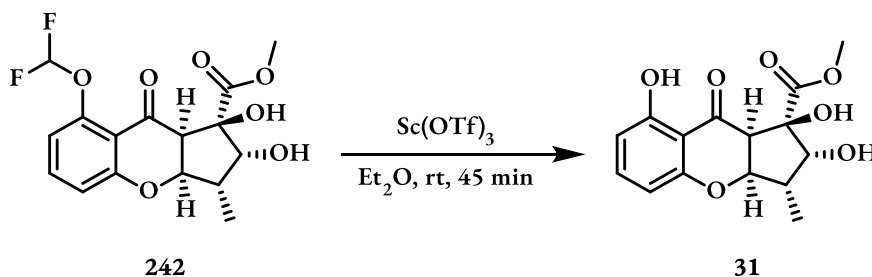
^{19}F -NMR: 282 MHz, CDCl_3 ; δ = -82.1 (d, 2F, J = 164.4 Hz, 595.5 Hz, 12-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_7\text{Na}$: 381.0756, found 381.0754.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3458 (w), 2956 (w), 1766 (m), 1742 (w), 1641 (s), 1578 (w), 1462 (s), 1361 (m), 1262 (w), 1219 (s), 1151 (w), 1058 (m), 1019 (w), 968 (w), 922 (w), 793 (w), 729 (m), 670 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]$: -37.7 (c 1.0, CHCl_3 , for a sample with 98%ee).

E.2.66 Preussochromone D (31)



242 [358.29]	1.00 equiv.	44.7 μmol	16.0 mg
Sc(OTf)₃ [492.16]	1.10 equiv.	49.2 μmol	24.0 mg

Trans-diol **242** (16.0 mg, 44.7 μmol , 1.00 equiv.) was dissolved in diethyl ether (2 mL) and scandium triflate (24.0 mg, 49.2 μmol , 1.10 equiv.) was added at room temperature. The reaction was stirred for 45 min, then water (5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x5 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to obtain (–)-preussochromone D (**31**) (8.00 mg, 26.0 μmol , 58%) as pale yellow powder.

TLC: R_f = 0.30 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

^1H -NMR: 500 MHz, acetone- d_6 ; δ = 11.93 (s, 1H, 1-OH), 7.37 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.37 (dd, 2H, J = 0.8 Hz, 8.3 Hz, 4-H, 2-H), 4.82 (dd, 1H, J = 4.4 Hz, 7.9 Hz,

5a-H), 4.73 (s, 1H, 7-OH), 4.50 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, 6-OH), 4.23 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, 6-H), 3.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, 7a-H), 3.79 (s, 3H, 11-H₃), 2.80-2.86 (m, 1H, 5-H), 1.20 (d, 3H, $J = 7.4$ Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 125 MHz, acetone-d₆; $\delta = 198.0$ (8-C), 173.3 (10-C), 162.9 (1-C), 162.1 (4a-C), 139.3 (3-C), 109.5 (8a-C), 109.1 (2-C), 108.1 (4-C), 88.1 (7-C), 86.0 (5a-C), 82.3 (6-C), 52.9 (7a-C), 52.9 (11-C), 46.6 (5-C), 11.5 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₅H₁₆O₇Na: 331.0788, found 331.0790.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu} = 3478$ (w), 2930 (w), 1728 (m), 1635 (s), 1577 (w), 1462 (s), 1368 (m), 1292 (w), 1219 (s), 1159 (w), 1129 (w), 1067 (m), 991 (w), 962 (w), 801 (w), 733 (w), 501 (w), 477 (w) cm⁻¹.

m.p.: 162 °C (Et₂O).

UV/VIS: (MeOH, c = 1.62·10⁻⁵ mol/L); λ_{max} (log ϵ): 227 (5.33), 258 (5.31), 282 (5.30), 355 (5.33) nm.

[α]: -28.1 (c 0.17, MeOH, for a sample with 98%ee).

Comparison with literature:

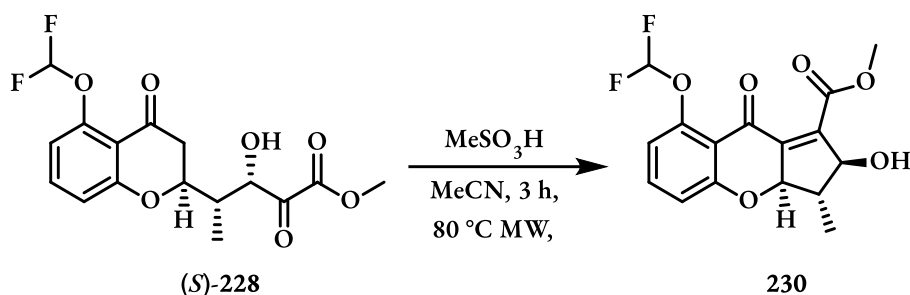
No	Isolated product ^[14] acetone-d ₆ (500 MHz) δH (J in Hz)	synthetic product acetone-d ₆ (500 MHz) δH (J in Hz)	Isolated product ^[14] acetone-d ₆ (100 MHz) δC	synthetic product acetone-d ₆ (126 MHz) δC
1			162.8	162.9
2	6.37, d (8.5)	6.37, d (8.3)	109.0	109.1
3	7.38, t (8.5)	7.37, t (8.3)	139.2	139.3
4	6.37, d (8.5)	6.37, d (8.3)	108.1	108.1
4a			162.1	162.1
5	2.83, m	2.80-2.86, m	46.6	46.6
5a	4.82, dd (4.0, 8.0)	4.82, dd (4.4, 7.9)	86.0	86.0
6	4.23, d (5.5)	4.23, t (5.4)	82.3	82.3
7			88.0	88.1
7a	3.98, d (8.0)	3.98, d (7.9)	52.8	52.9
8			198.0	198.0
8a			109.4	109.5

9	1.20, d (7.5)	1.20, d (7.4)	11.4	11.5
10			173.2	173.3
11	3.79, s	3.79, s	52.8	52.9
OH-1	11.94, s	11.93, s		
OH-6^a	4.77, s	4.50, d (5.2)		
OH-7^a	4.54, s, br	4.73, s		

^a The author assigned the duplet at 4.50 ppm to OH-6 instead of OH-7 (and vice versa) as described in the publication of Che *et al.* due to its multiplicity.

E.3 Synthetic procedures Preussochromone E & F

E.3.67 Methyl (2*S*,3*S*,3*aR*)-8-(difluoromethoxy)-2-hydroxy-3-methyl-9-oxo-2,3,3*a*,9-tetrahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (**230**)



(<i>S</i>)- 228 [358.29]	1.00 equiv.	1.35 mmol	484 mg
MeSO₃H [96.11] $\rho = 1.48$	3.20 equiv.	4.31 mmol	0.28 ml

Keto ester (*S*)-**228** (484 mg, 1.35 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in acetonitrile (30 ml), methanesulfonic acid (0.28 ml, 4.31 mmol, 3.20 equiv.) was added and the solution was heated to 80 °C for 3 h in the microwave at 120 W under constant N₂-cooling. Saturated sodium bicarbonate solution (30 ml) and diethyl ether (30 ml) were added and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x20 ml). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford **230** (459 mg, 1.35 mmol, quant.) as colourless oil.

TLC: $R_f = 0.54$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.46 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.92 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.85 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, 8.1 Hz, 2-H), 6.58 (dd, 1H, J = 74.0 Hz, 75.2 Hz, 12-H), 4.85 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, 6.7 Hz, 5a-H), 4.59-4.66

(m, 1H, 6-H), 3.90 (s, 3H, 11-H₃), 2.66 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, 6-OH), 2.46-2.56 (m, 1H, 5-H), 1.46 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 177.7 (8-C), 165.0 (10-C), 162.1 (1-C), 150.9 (8a-C), 143.2 (7a-C), 137.2 (7-C), 136.3 (3-C), 116.5 (4-C), 116.0 (t, *J* = 261.9 Hz, 12-C), 115.7 (2-C), 115.6 (4a-C), 86.1 (5a-C), 80.2 (6-C), 52.9 (11-C), 51.0 (5-C), 14.9 (9-C) ppm.

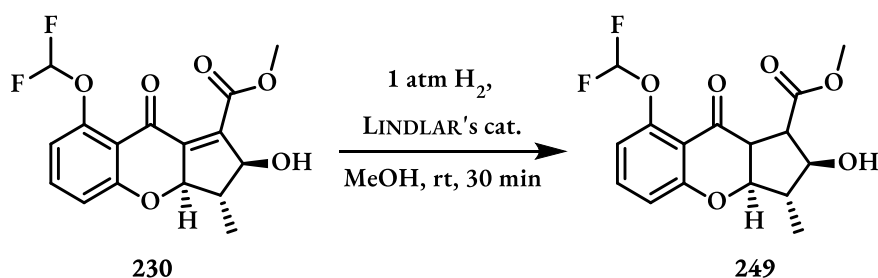
¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl₃; δ = -82.2 (dd, *J* = 165.4 Hz, 234.1 Hz, 12-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* calc. for C₁₆H₁₄F₂O₆Na: 363.0651, found: 363.0649.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3460 (w), 2958 (w), 2924 (w), 2853 (w), 1736 (m), 1681 (w), 1609 (m), 1577 (w), 1471 (m), 1379 (w), 1325 (w), 1259 (w), 1219 (w), 1119 (s), 1045 (m), 970 (w), 910 (w), 799 (w), 731 (m) cm⁻¹.

[α]: -23.3 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 98%ee).

E.3.68 Methyl (2*S*,3*S*,3a*R*)-8-(difluoromethoxy)-2-hydroxy-3-methyl-9-oxo-1,2,3,3a,9,-9a-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (249**)**



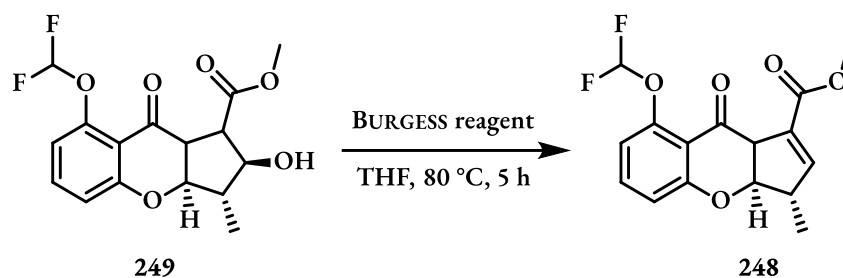
230 [340.28]	1.00 equiv.	58.8 μmol	20.0 mg
LINDLAR's cat. [96.11]	1.28 equiv.	75.2 μmol	8.00 mg

To a solution of alkene **230** (20.0 mg, 58.8 μmol, 1.00 equiv.) in methanol (2 ml) was added LINDLAR's catalyst (8.00 mg, 75.2 μmol, 1.28 equiv.). The black suspension was stirred for 30 min under a hydrogen atmosphere (1 atm) before silica gel was added and all volatiles were removed under

reduced pressure. Purification via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) afforded pure **249** (11.0 mg, 32.1 μ mol, 55%) as a mixture of 2 diastereomers (d.r. 2:1). Since both diastereomers weren't separable and most of their NMR signals overlap, the analytical data for ^1H NMR is assigned for both diastereomers combined. The diastereomeric ratio was determined by the integrals of the aliphatic methyl group.

- TLC:** $R_f = 0.91$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).
- ^1H -NMR:** 500 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.37\text{--}7.50$ (m, 1H, 3-H), 6.85–6.98 (m, 1H, 4-H), 6.80–6.85 (m, 1H, 2-H), 6.26–6.79 (m, 1H, 12-H), 4.39–4.57 (m, 5a-H), 3.89–4.05 (m, 6-H), 3.73–3.81 (m, 3H, 11-H₃), 3.06–3.48 (m, 2H, 7a-H, 6-OH), 2.09–2.40 (m, 2H, 5-H, 7-H), 1.34 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, 9-H₃minor), 1.21 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, 9-H₃major) ppm.
- ^{13}C -NMR:** 125 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 189.8$ (8-C_{minor}), 189.6 (8-C_{major}), 173.8 (10-C_{minor}), 173.4 (10-C_{major}), 163.3 (1-C_{minor}), 161.1 (1C_{major}), 150.1 (8a-C_{minor}), 150.0 (8a-C_{major}), 136.0 (3-C_{major}), 135.4 (3-C_{minor}), 116.3 (4-C_{major}), 116.2 (4a-C), 116.1 (4-C_{minor}), 115.6 (2-C_{minor}), 115.5 (2-C_{major}), 83.9 (5a-C_{major}), 83.8 (5a-C_{minor}), 80.7 (6-C_{minor}), 79.4 (6-C_{major}), 53.3 (11-C_{major}), 53.1 (11-C_{minor}), 52.7 (5-C_{minor}), 52.5 (5-C_{major}), 50.2 (7-C_{major}), 49.3 (7-C_{minor}), 47.4 (7a-C_{minor}), 47.0 (7a-C_{major}), 15.3 (9-C_{major}), 15.0 (9-C_{minor}) ppm.
- ^{19}F -NMR:** 282 MHz, CDCl_3 ; $\delta = -82.7$ (dd, $J = 163.8$ Hz, 529.6 Hz, 12-F_{2,major}), -82.6 (q, $J = 164.1$ Hz, F_{2,minor}) ppm.
- HRMS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_6\text{Na}$: 365.0807, found: 363.0806.
- FT-IR:** Film; $\tilde{\nu} = 3487$ (w), 2959 (w), 1729 (w), 1682 (m), 1610 (s), 1576 (w), 1471 (m), 1382 (w), 1324 (w), 1244 (m), 1125 (s), 1043 (w), 992 (w), 963 (w), 799 (w), 737 (w) cm^{-1} .

E.3.69 Methyl (3*S*,3*aR*)-8-(difluoromethoxy)-3-methyl-9-oxo-3,3*a*,9,9*a*-tetrahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (**248**)



249 [342.29]	1.00 equiv.	26.3 μmol	9.00 mg
BURGESS reagent [238.30]	3.00 equiv.	78.9 μmol	19.0 mg

To a solution of alcohol **249** (9.00 mg, 26.3 μmol , 1.00 equiv.) in tetrahydrofuran (1 ml) was added BURGESS reagent (19.0 mg, 78.9 μmol , 3.00 equiv.). The solution was stirred at 80 $^\circ\text{C}$ for 5 h, then silica was added and all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain pure **248** (3.00 mg, 9.23 μmol , 35%) as colourless oil.

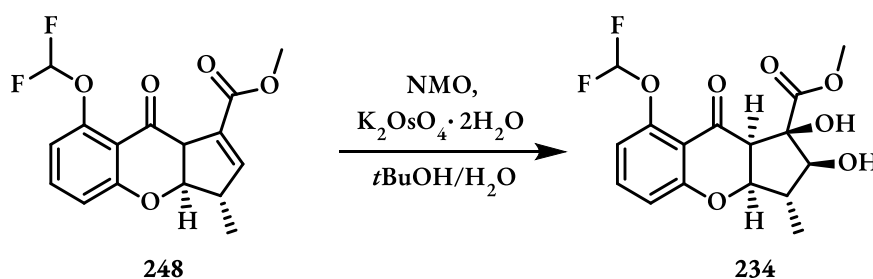
TLC: $R_f = 0.78$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.41$ (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.86 (dd, 1H, $J = 0.9$ Hz, 8.5 Hz, 4-H), 6.79 (dd, 1H, $J = 0.9$ Hz, 8.1 Hz, 2-H), 6.76 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, 6-H), 6.58 (dd, 1H, $J = 74.6$ Hz, 75.5 Hz, 10-H), 4.80 (dd, 1H, $J = 7.0$ Hz, 7.9 Hz, 5a-H), 4.04 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 7a-H), 3.79 (s, 3H, 12- H_3), 3.12 (pd, 1H, $J = 1.8$ Hz, 7.0 Hz, 5-H), 1.26 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$: 282 MHz, CDCl_3 ; $\delta = -82.7$ (dd, $J = 163.8$ Hz, 529.6 Hz, 10- F_2) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_5\text{Na}$: 347.0707, found: 347.0710.

E.3.70 Methyl (1*R*,2*S*,3*S*,3*aR*,9*aR*)-8-(difluoromethoxy)-1,2-dihydroxy-3-methyl-9-oxo-1,2,3,3*a*,9,9*a*-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (**234**)

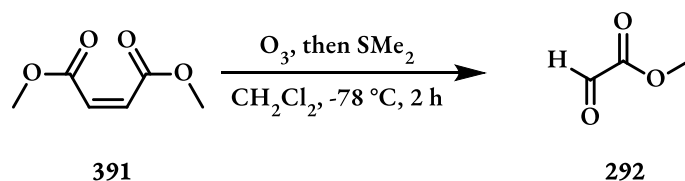


248 [342.29]	1.00 equiv.	6.17 μmol	2.00 mg
NMO [117.15]	2.77 equiv.	17.1 μmol	2.00 mg
K₂OsO₄·2H₂O [368.42]	0.44 equiv.	2.71 μmol	1.00 mg

To a solution of alkene **248** (9.00 mg, 26.3 μmol , 1.00 equiv.) in a 1:1 mixture of *tert*-butanol and water (1 ml) was added *N*-methylmorpholine *N*-oxide (2.00 mg, 17.1 μmol , 2.77 equiv.) and potassium osmate dihydrate (1.00 mg, 2.71 μmol , 0.44 equiv.). The solution was stirred at room temperature for 3 h, then silica was added and all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to obtain pure **234** (1.00 mg, 2.79 μmol , 45%) as colourless oil.

For analytical data see section E.2.62.

E.3.71 Methyl 2-oxoacetate (**292**)^[148]

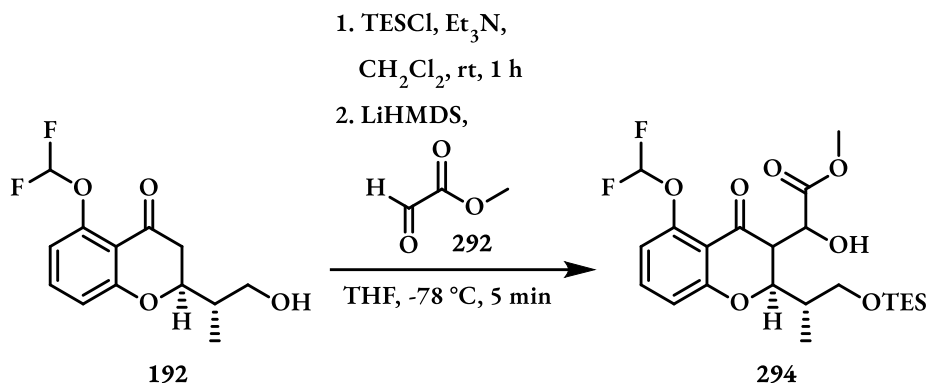


391 [144.13]	1.00 equiv.	139 mmol	20.0 g
SMe₂ [62.14] $\rho = 0.848$	1.20 equiv.	167 mmol	12.2 ml

Ozone was streamed through a solution of dimethyl maleate (**391**) (20.0 g, 139 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (200 ml) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. When the solution turned blue (2 h), the ozone stream was stopped and oxygen was streamed through the solution until no blue colour was observed anymore. Dimethyl sulfide (12.2 ml, 167 mmol, 1.20 equiv.) was added and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for additional 1 h. All volatiles were removed under reduced pressure (200 mbar, $40\text{ }^\circ\text{C}$) and the crude product was purified via distillation (5 mbar, $80\text{ }^\circ\text{C}$). Aldehyde **292** (9.00 g, 102 mmol, 74%) was obtained as colourless oil. Storage of the aldehyde proved difficult due to its high proneness to polymerization. As 1:1 mixture in toluene however it proved to be stable for months when stored at $-25\text{ }^\circ\text{C}$.

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 9.41 (s, 1H, 2-H), 3.94 (s, 3H, 3-H₃) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[148]

E.3.72 Methyl 2-((2*R*)-5-(difluoromethoxy)-4-oxo-2-((*S*)-1-((triethylsilyl)oxy)propan-2-yl)chroman-3-yl)-2-hydroxyacetate (294**)**


192 [254.23]	1.00 equiv.	441 μmol	120 mg
Et₃N [101.19] ρ = 0.73	1.20 equiv.	529 μmol	0.07 ml
TESCl [150.72] ρ = 0.898	1.20 equiv.	529 μmol	0.09 ml
LiHMDS (1M/THF)	1.20 equiv.	530 μmol	0.53 ml
Aldehyde 292 [88.06] ρ = 1.116	2.00 equiv.	882 μmol	0.14 ml

To a solution of **192** (120 mg, 0.441 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (2 ml) were added triethylamine (0.07 ml, 0.529 mmol, 1.20 equiv.) and triethylsilyl chloride (0.09 ml, 0.529 mmol, 1.20 equiv.) successively. The solution was stirred at room temperature for 1 h before all volatiles were removed and the resulting oil was redissolved in tetrahydrofuran (8 ml). The suspension was cooled to -78 °C and lithium bis(trimethylsilyl)amide solution (0.53 ml, 530 μmol, 1.20 equiv.) was added dropwise. After 1 h of stirring, freshly prepared Aldehyde **292** (0.14 ml, 0.882 mmol, 2.00 equiv.) was added dropwise at -78 °C. After 5 min water (10 ml) was added and the mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x10 ml), the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and the crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to afford pure **294** (200 mg, 0.421 mg, 96%) as colourless oil in a mixture of at least 3 diastereomers. Since the diastereomers weren't separable, analytical data is assigned for all diastereomers combined for ¹H NMR.

TLC: R_f = 0.34 (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.33-7.48 (m, 1H, 3-H), 6.74-6.93 (m, 2H, 2-H, 4-H), 4.20-4.98 (m, 2H, 5a-H, 7-H), 3.73-3.87 (m, 3H, 11-H₃), 3.13-3.73 (m, 3H,

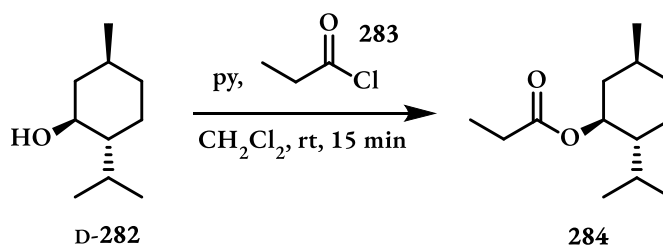
7a-H, 6-H₂), 1.88-2.28 (m, 1H, 5-H), 0.97-1.13 (m, 3H, 9-H₃), 0.83-0.97 (m, 9H, 3xTES-CH₃), 0.49-0.66 (m, 6H, 3xTES-CH₂) ppm.

¹⁹F-NMR: 282 MHz, CDCl₃; δ = -84.1-(-81.3) (m, 2F, 12-F₂) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₆H₁₆F₂O₆Na: 497.1783, found: 497.1785.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3452 (w), 2977 (w), 2941 (w), 1704 (m), 1610 (s), 1576 (w), 1471 (m), 1383 (w), 1327 (w), 1241 (w), 1204 (w), 1123 (s), 1038 (m), 795 (w) cm⁻¹.

E.3.73 (1*S*,2*R*,5*S*)-2-*iso*-Propyl-5-methylcyclohexyl propionate (**284**):



D- 282 [156.27]	1.00 equiv.	134 mmol	21.0 g
Pyridine [79.10] $\rho = 0.982$	1.20 equiv.	161 mmol	13.0 ml
Propionyl chloride 283 [92.52] $\rho = 1.06$	1.20 equiv.	161 mmol	14.1 ml

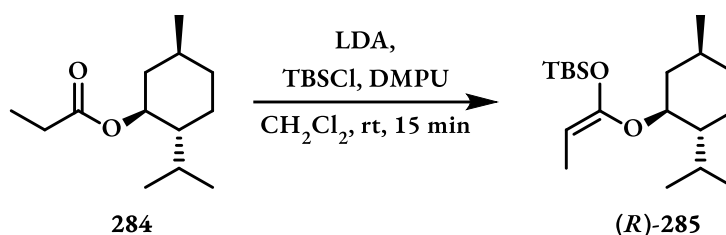
To a solution of D-Menthol (D-**282**) (21.0 g, 134 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (250 ml) was added pyridine (13.0 ml, 161 mmol, 1.20 equiv.) and propionyl chloride (14.1 ml, 161 mmol, 1.20 equiv.) at 0 °C. The solution was warmed to room temperature and stirred for 1 h before water (100 ml) was added. The organic layer was washed with saturated ammonium chloride solution (100 ml), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Menthyl ester **284** (27.1 g, 128 mmol, quant.) was obtained as colourless oil.

¹H-NMR: 300 MHz, benzene-d₆; δ = 4.68 (td, 1H, $J = 4.4$ Hz, 10.9 Hz, 4-H), 2.30 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, 2-H₂), 1.94-2.02 (m, 1H, 9-H), 1.86 (dtd, 1H, $J = 2.8$ Hz, 7.0 Hz, 13.9 Hz, 6-H), 1.61-1.74 (m, 2H, 5-H₂), 1.31-1.57 (m, 2H, 7-H₂), 1.14 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, 3-H₃), 0.93-1.09 (m, 2H, 8-H₂), 0.89 (dd, 6H, $J = 1.9$ Hz,

6.8 Hz, 2x11-H₃), 0.82-0.87 (m, 1H, 10-H), 0.76 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 12-H₃) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[150]

E.3.74 *tert*-Butyl(((*E*)-1-(((1*S*,2*R*,5*S*)-2-*iso*-propyl-5-methylcyclohexyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-oxy)dimethylsilane ((*R*)-285):



284 [212.33]	1.00 equiv.	128 mmol	27.1 g
DIPA [101.19] $\rho = 0.717$	1.20 equiv.	155 mmol	21.9 ml
<i>n</i>-BuLi (2.5M/hexane)	1.20 equiv.	155 mmol	62.0 ml
DMPU [128.18] $\rho = 1.06$	1.00 equiv.	128 mmol	15.5 ml
TBSCl [150.72]	1.20 equiv.	155 mmol	23.4 g

Propionic acid menthyl ester **284** (27.1 g, 12.8 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in a minimum amount of tetrahydrofuran (20 ml) and added dropwise to a -78 °C cold solution of freshly prepared lithium diisopropylamide (155 mmol, 1.15 equiv.) in tetrahydrofuran (100 ml). The solution was stirred for 30 min before *N,N*-dimethylpropyleneurea (15.5 ml, 128 mmol, 1.00 equiv.) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (23.4 g, 155 mmol, 1.15 equiv.) in tetrahydrofuran (20 ml) were added subsequently. The mixture was stirred for further 30 min, then warmed to room temperature and stirred for additional 2 h. All volatiles were removed under reduced pressure and the remains were dissolved in pentane (200 ml) and washed with water (3x100 ml). The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated under reduced pressure and dried under high vacuum for 2 h under constant stirring. The crude silyl ketene acetal was purified via kugelrohr distillation (1x10⁻² mbar, 135 °C) to obtain pure (*R*)-**285** (37.6 g, 115 mmol, 90%) as colourless oil.

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ = 3.91 (td, 1H, J = 4.2 Hz, 10.7 Hz, 2-H), 3.66 (q, 1H, J = 6.6 Hz, 4-H), 2.22 (dtd, 1H, J = 2.7 Hz, 6.9 Hz, 13.8 Hz, 8-H), 1.95-2.08 (m, 1H, 4-H), 1.58-1.71 (m, 2H, 9-H₂), 1.49 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 3-H₃), 1.05-1.41 (m, 3H, 5-H, 6-H₂), 0.94-1.03 (m, 2H, 7-H₂), 0.93 (s, 9H, 3x15-H₃), 0.90 (d, 6H, J = 6.7 Hz, 2x12-H₃), 0.78 (d, 3H, J = 6.9 Hz, 10-H₃), 0.18 (d, 6H, 2x13-H₃) ppm.

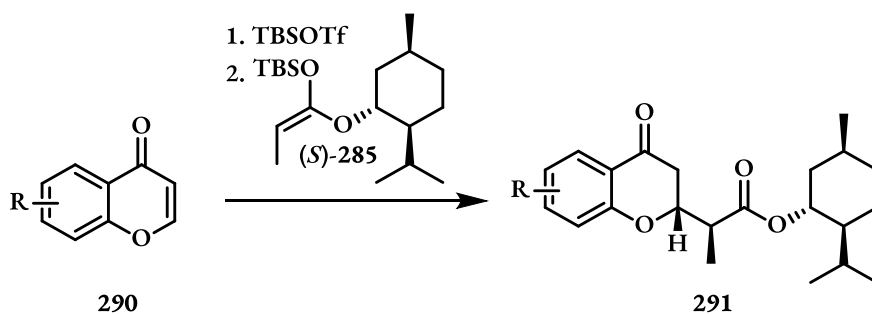
¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ = 153.0 (1-C), 79.8 (4-C), 75.3 (2-C), 48.2 (5-C), 41.4 (9-C), 34.8 (7-C), 31.8 (8-C), 26.1 (12-Ca), 26.0 (12-Cb), 25.9 (15-C), 23.9 (6-C), 22.5 (11-C), 21.2 (3-C), 18.4 (14-C), 16.7 (10-C), 10.3 (3-C), -4.6 (13-Ca), -4.9 (13-Cb) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₉H₃₈O₂Si: 349.2539, found: 349.2537.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3006 (w), 2980 (m), 2910 (w), 1709 (s), 1488 (w), 1411 (w), 1387 (w), 1331 (w), 1275 (m), 1225 (s), 1179 (w), 1127 (w), 1100 (w), 1069 (m), 1024 (w), 952 (m), 924 (w), 893 (w), 852 (m), 840 (w), 825 (w), 794 (s), 682 (w) cm⁻¹.

[α]: -46.2 (c 1.0, CHCl₃).

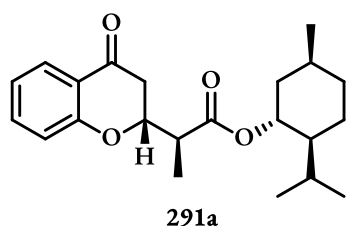
E.3.75 General procedure 4 for diastereoselective 1,4-addition to chromenones.



290	1.00 equiv.	500 μmol	
TBSOTf [264.34] ρ = 1.151	1.50 equiv.	750 μmol	0.18 ml
Silyl ketene acetal (S)-285 [326.60]	1.50 equiv.	750 μmol	260 mg

To a solution of the chromone **290** (0.50 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (10 ml) was added *tert*-butyldimethylsilyl triflate (0.18 ml, 1.00 mmol, 1.50 equiv.) at room temperature. The yellow/orange solution was stirred at room temperature for 1.5 h and then cooled to -78 °C. A solution of silyl ketene acetal (*S*)-**285** (0.26 g, 0.75 mmol, 1.50 equiv.) in dichloromethane (2 ml) was added dropwise over a period of 30 min. After complete addition, the solution was stirred at -78 °C until the starting material was completely consumed (aprox. 30 min) then 2M hydrochloric acid (10 ml) was added and the reaction was allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x10 ml) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 8:1) to obtain the corresponding menthol ester **291**.

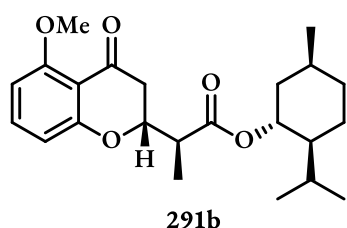
E.3.75.1 (1*R*,2*S*,5*R*)-2-*iso*-Propyl-5-methylcyclohexyl(*S*)-2-((*R*)-4-oxochroman-2-yl)-propaneate (291a):



Prepared according to general procedure **4**; Colourless solid (177 mg, 0.494 mmol, 99%, 20:1 d.r.). **TLC**: R_f = 0.20 (*n*-pentane/ethyl acetate 10:1). **¹H-NMR**: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.88 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 1.7 Hz, 1-H), 7.47 (ddd, 1H, J = 8.7 Hz, 7.2 Hz, 1.8 Hz, 3-H), 7.02 (ddd, 1H, J = 7.9 Hz, 7.2 Hz, 0.9 Hz, 2-H), 6.94 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, 0.8 Hz, 4-H), 4.75 (td, 1H, J = 11.0 Hz, 4.4 Hz, 1H, 10-H), 4.71 (ddd, 1H, J = 13.2 Hz, 6.2 Hz, 2.9 Hz, 5a-H), 2.87 – 2.80 (m, 2H, 7a-H_a, 5-H), 2.68 (dd, 1H, J = 16.7 Hz, 2.8 Hz, 5-H_b), 2.03 – 1.97 (m, 1H, 11-H_a), 1.87 (heptd, 1H, J = 6.9 Hz, 2.8 Hz, 17-H), 1.72 – 1.64 (m, 2H, 14-H_a, 15-H_a), 1.55 – 1.44 (m, 1H, 12-H), 1.42 – 1.34 (m, 1H, 16-H), 1.36 (d, 3-H, J = 7.1 Hz, 9-H₃), 1.05 (ddd, 1H, J = 16.2 Hz, 13.3 Hz, 3.8 Hz, 15-H_b), 0.99 (q, 1H, J = 11.4 Hz, 11-H_b), 0.91 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 13-H₃), 0.90 – 0.84 (m, 1H, 14-H_b), 0.83 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 19-H₃), 0.74 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 18-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 125 MHz, CDCl₃; δ = 192.0 (8-C), 172.5 (6-C), 161.4 (4a-C), 136.1 (3-C), 127.2 (1-C), 121.7 (2-C), 121.1 (8a-C), 118.0 (4-C), 78.3 (5a-C), 75.0 (10-C), 47.1 (16-C), 44.4 (5-C), 40.9 (11-C), 40.8 (7a-C), 34.3 (14-C), 31.6 (12-C), 26.2 (17-C), 23.4 (15-C), 22.1 (13-C), 20.9 (19-C), 16.2 (18-C), 12.4 (9-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for C₂₂H₃₀O₄Na: 381.2036, found 381.2048. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu}$ = 3007 (w), 2994 (w), 2979 (m), 2922 (w), 1747 (m), 1725 (s), 1633 (m), 1606 (w), 1488 (s), 1392 (m), 1380 (w), 1358

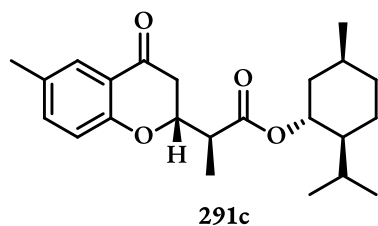
(w), 1343 (w), 1332 (w), 1318 (m), 1280 (w), 1249 (m), 1218 (w), 1193 (s), 1169 (w), 1153 (w), 1131 (w), 1113 (w), 1097 (w), 1086 (w), 1061 (m), 1024 (w), 1010 (w), 999 (w), 977 (w), 953 (m), 930 (w), 920 (w), 898 (w), 883 (w), 860 (w), 782 (s), 755 (w), 719 (w), 615 (w), 601 (m), 577 (w), 537 (w), 520 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 85 °C (Et_2O). **$[\alpha]$:** +9.86 (c 1.0, CHCl_3).

E.3.75.2 (1*R*,2*S*,5*S*)-2-*iso*-Propyl-5-methylcyclohexyl (*S*)-2-((*R*)-5-methoxy-4-oxochroman-2-yl)-propanoate (291b):



Prepared according to general procedure 4; Colourless solid (192 mg, 0.494 mmol, 99%, 42:1 d.r.). **TLC:** R_f = 0.15 (*n*-pentane/ethyl acetate 10:1). **$^1\text{H-NMR}$:** 500 MHz, CDCl_3 ; δ = 7.35 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 3-H), 6.54 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 4-H), 6.51 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 2-H), 4.58-4.80 (m, 2H, 5a-H, 9-H), 3.90 (s, 3H, 8- H_3), 2.55-2.90 (m, 3H, 7a- H_2 , 5-H), 1.94-2.05 (m, 1H, 13-H), 1.78-1.93 (m, 1H, 16-H), 1.59-1.75 (m, 2H, 14- H_2), 1.38-1.58 (m, 2H, 11- H_2), 1.33 (d, 3H, J = 7.1 Hz, 7- H_3), 0.94-1.11 (m, 2H, 12- H_2), 0.90 (d, 3H, J = 6.5 Hz, 17- H_{3a}), 0.86-0.93 (m, 1H, 10-H), 0.82 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 17- H_{3b}), 0.72 (d, 3H, J = 0.7 Hz, 15- H_3) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$:** 125 MHz, CDCl_3 ; δ = 190.7 (8-C), 172.5 (6-C), 163.1 (1-C), 160.9 (8a-C), 135.9 (3-C), 111.5 (4a-C), 110.1 (4-C), 104.2 (2-C), 77.8 (9-C), 75.0 (5a-C), 56.3 (8-C), 47.1 (10-C), 44.3 (7a-C), 42.2 (5-C), 40.9 (14-C), 34.4 (12-C), 31.6 (13-C), 26.1 (16-C), 23.3 (11-C), 22.1 (17-Ca), 20.9 (17-Cb), 16.1 (15-C), 12.3 (7-C) ppm. **HRMS:** (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 411.2147, found 411.2145. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3003 (m), 2975 (w), 2920 (w), 1749 (m), 1718 (s), 1628 (s), 1605 (m), 1498 (m), 1470 (m), 1396 (m), 1353 (m), 1327 (m), 1304 (m), 1277 (w), 1254 (s), 1222 (s), 1209 (w), 1190 (w), 1171 (m), 1123 (m), 1106 (s), 1074 (m), 1054 (m), 1026 (m), 998 (m), 980 (m), 957 (w), 931 (w), 918 (m), 811 (s), 803 (m), 754 (m), 590 (m) cm^{-1} . **m.p.:** 124 °C (EtOAc). **$[\alpha]$:** +9.27 (c 1.0, CHCl_3).

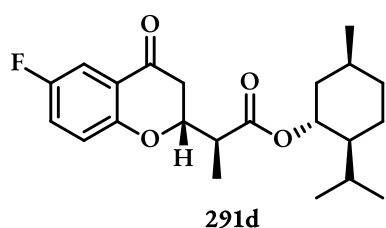
E.3.75.3 (1*R*,2*S*,5*S*)-2-*iso*-Propyl-5-methylcyclohexyl (*S*)-2-((*R*)-6-methyl-4-oxochroman-2-yl)-propanoate (291c):



Prepared according to general procedure 4; Colourless solid (184 mg, 0.494 mmol, 99%, 15:1 d.r.). **TLC:** R_f = 0.20 (*n*-pentane/ethyl acetate 15:1). **$^1\text{H-NMR}$:** 500 MHz, CDCl_3 ; δ = 7.67 (d, 1H, J = 1.7 Hz, 1-H), 7.28 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.3 Hz, 3-H), 6.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz, 4-H), 4.74 (td, 1H, J = 10.9 Hz, 4.4 Hz, 1H, 10-H), 4.67 (ddd, 1H, J = 13.1 Hz, 6.2 Hz, 2.8

Hz, 5a-H), 2.84 – 2.76 (m, 2H, 7a-H_α, 5-H), 2.66 (dd, 1H, $J = 16.7$ Hz, 2.8 Hz, 5-H_β), 2.30 (s, 3H, -CH₃), 2.03 – 1.97 (m, 1H, 11-H_α), 1.88 (heptd, 1H, $J = 7.0$ Hz, 2.9 Hz, 17-H), 1.72 – 1.64 (m, 2H, 14-H_α, 15-H_α), 1.55 – 1.44 (m, 1H, 12-H), 1.41 – 1.36 (m, 1H, 16-H), 1.35 (d, 3-H, $J = 7.1$ Hz, 9-H₃), 1.05 (ddd, 1H, $J = 16.2$ Hz, 13.4 Hz, 4.4 Hz, 15-H_β), 0.98 (q, 1H, $J = 11.9$ Hz, 11-H_β), 0.91 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, 13-H₃), 0.90 – 0.84 (m, 1H, 14-H_β), 0.83 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 19-H₃), 0.74 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 18-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 125 MHz, CDCl₃; $\delta = 192.3$ (8-C), 172.6 (6-C), 159.5 (4a-C), 137.2 (3-C), 131.1 (2-C), 126.7 (1-C), 120.7 (8a-C), 117.8 (4-C), 78.3 (5a-C), 75.0 (10-C), 47.1 (16-C), 44.4 (5-C), 40.9 (7a-C), 40.9 (11-C), 34.4 (14-C), 31.6 (12-C), 26.2 (17-C), 23.4 (15-C), 22.1 (13-C), 20.9 (19-C), 20.5 (-CH₃), 16.2 (18-C), 12.4 (9-C) ppm. **HRMS (ESI+)**: m/z calc. for C₂₃H₃₂O₄Na: 395.2193, found 395.2204. **FT-IR**: Film; $\tilde{\nu} = 3005$ (m), 2981 (w), 2953 (w), 2921 (w), 1743 (w), 1721 (s), 1645 (m), 1605 (w), 1513 (m), 1483 (w), 1444 (w), 1431 (w), 1395 (m), 1363 (w), 1344 (w), 1311 (s), 1283 (w), 1247 (m), 1232 (w), 1212 (w), 1189 (s), 1157 (w), 1126 (w), 1100 (w), 1055 (m), 1022 (w), 999 (w), 977 (w), 954 (w), 927 (w), 884 (w), 859 (w), 835 (m), 810 (w), 787 (w), 727 (w), 602 (m), 548 (w), 521 (w), 470 (w) cm⁻¹. **m.p.**: 114 °C (Et₂O). **[α]**: -4.57 (c 1.0, CHCl₃).

E.3.75.4 (1*R*,2*S*,5*S*)-2-*iso*-Propyl-5-methylcyclohexyl (*S*)-2-((*R*)-6-fluoro-4-oxochroman-2-yl)-propanoate (291d):

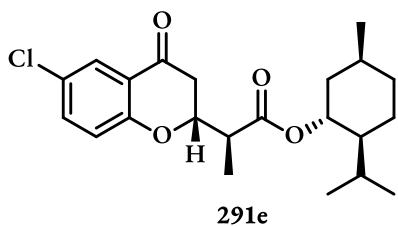


Prepared according to general procedure 4; Colourless solid (186 mg, 0.494 mmol, 99%, 14:1 d.r.). **TLC**: $R_f = 0.28$ (*n*-pentane/ethyl acetate 15:1). **¹H-NMR**: 500 MHz, CDCl₃; $\delta = 7.53$ (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, 3.2 Hz 1-H), 7.19 (ddd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 7.7 Hz, 3.2 Hz, 3-H), 6.93 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, 4.2 Hz, 4-H), 4.73 (td, 1H, $J = 10.9$ Hz, 4.4 Hz, 1H, 10-H), 4.70 (ddd, 1H, $J = 13.2$ Hz, 6.2 Hz, 2.9 Hz, 5a-H), 2.88 – 2.76 (m, 2H, 7a-H_α, 5-H), 2.69 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, 3.1 Hz, 5-H_β), 2.05 – 1.95 (m, 1H, 11-H_α), 1.86 (heptd, 1H, $J = 7.0$ Hz, 2.8 Hz, 17-H), 1.74 – 1.62 (m, 2H, 14-H_α, 15-H_α), 1.58 – 1.44 (m, 1H, 12-H), 1.43 – 1.37 (m, 1H, 16-H), 1.35 (d, 3-H, $J = 7.1$ Hz, 9-H₃), 1.14 – 0.95 (m, 2H, 11-H_β, 15-H_β), 0.91 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, 13-H₃), 0.92 – 0.86 (m, 1H, 14-H_β), 0.83 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 19-H₃), 0.74 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 18-H₃) ppm. **¹³C-NMR**: 125 MHz,

CDCl_3 ; δ = 191.2 (d, J = 1.8 Hz, 8-C), 172.4 (6-C), 157.5 (d, J = 242.2 Hz, 2-C), 157.6 (d, J = 1.7 Hz, 4a-C), 123.6 (d, J = 24.6 Hz, 3-C), 121.5 (d, J = 6.5 Hz, 8a-C), 119.6 (d, J = 7.4 Hz, 4-C), 112.2 (d, J = 23.3 Hz, 1-C), 78.6 (5a-C), 75.1 (10-C), 47.1 (16-C), 44.3 (5-C), 40.9 (11-C), 40.5 (7a-C), 34.3 (14-C), 31.6 (12-C), 26.2 (17-C), 23.3 (15-C), 22.1 (13-C), 20.9 (19-C), 16.2 (18-C), 12.4 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{FNa}$: 399.1948, found 399.1952. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3004 (m), 2919 (w), 2895 (w), 1756 (m), 1727 (s), 1647 (w), 1504 (s), 1479 (w), 1460 (m), 1425 (w), 1410 (w), 1383 (w), 1355 (w), 1339 (m), 1293 (m), 1277 (w), 1255 (w), 1234 (s), 1219 (w), 1200 (w), 1190 (w), 1150 (w), 1136 (m), 1114 (w), 1100 (w), 1069 (w), 1049 (w), 1025 (w), 997 (m), 980 (w), 954 (w), 928 (m), 912 (w), 903 (w), 890 (m), 860 (w), 840 (s), 830 (w), 790 (w), 775 (w), 741 (w), 715 (m), 687 (w), 663 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 103 °C (Et_2O). $[\alpha]_D^{25}$: +2.48 (c 1.0, CHCl_3).

E.3.75.5 (1*R*,2*S*,5*S*)-2-*iso*-Propyl-5-methylcyclohexyl (*S*)-2-((*R*)-6-chloro-4-oxochroman-2-yl)-propanoate (291e):

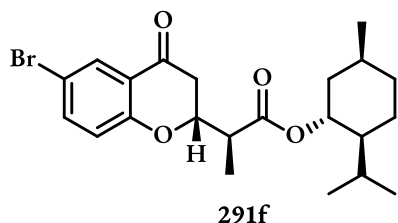


Prepared according to general procedure 4; Colourless solid (183 mg, 0.466 mmol, 93%, 12:1 d.r.). **TLC:** R_f = 0.30 (*n*-pentane/ethyl acetate 10:1). **$^1\text{H-NMR}$:** 500 MHz, CDCl_3 ; δ = 7.84 (d, 1H, J = 2.7 Hz, 1-H), 7.41 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.7 Hz, 3-

H), 6.91 (d, 1H, J = 8.9 Hz, 4-H), 4.74 (td, 1H, J = 10.9 Hz, 4.4 Hz, 1H, 10-H), 4.70 (ddd, 1H, J = 13.2 Hz, 6.2 Hz, 2.9 Hz, 5a-H), 2.86 – 2.78 (m, 2H, 7a- H_α , 5-H), 2.69 (dd, 1H, J = 16.8 Hz, 2.9 Hz, 5- H_β), 2.02 – 1.96 (m, 1H, 11- H_α), 1.85 (heptd, 1H, J = 6.9 Hz, 2.7 Hz, 17-H), 1.72 – 1.63 (m, 2H, 14- H_α , 15- H_α), 1.55 – 1.44 (m, 1H, 12-H), 1.41 – 1.37 (m, 1H, 16-H), 1.35 (d, 3-H, J = 7.1 Hz, 9- H_3), 1.05 (ddd, 1H, J = 16.2 Hz, 13.4 Hz, 4.1 Hz, 15- H_β), 0.98 (q, 1H, J = 11.4 Hz, 11- H_β), 0.91 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 13- H_3), 0.91 – 0.85 (m, 1H, 14- H_β), 0.84 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 19- H_3), 0.74 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 18- H_3) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$:** 125 MHz, CDCl_3 ; δ = 190.8 (8-C), 172.3 (6-C), 159.8 (4a-C), 135.9 (3-C), 127.3 (2-C), 126.5 (1-C), 121.8 (8a-C), 119.7 (4-C), 78.6 (5a-C), 75.2 (10-C), 47.1 (16-C), 44.3 (5-C), 40.9 (11-C), 40.5 (7a-C), 34.3 (14-C), 31.6 (12-C), 26.2 (17-C), 23.4 (15-C), 22.1 (13-C), 20.9 (19-C), 16.2 (18-C), 12.4 (9-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClO}_4\text{Na}$: 415.1652, found 415.1653. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 2999 (w), 2952 (w), 2921 (w), 1742 (w), 1731 (s), 1631 (m), 1600 (w), 1493 (m), 1445 (w), 1407 (m), 1362 (w), 1345 (w), 1296 (s), 1244 (w), 1218 (w), 1193 (s), 1146 (w), 1127 (w), 1112 (w), 1099 (w), 1077 (w), 1053 (m), 1009 (w), 999 (w), 979 (w), 955

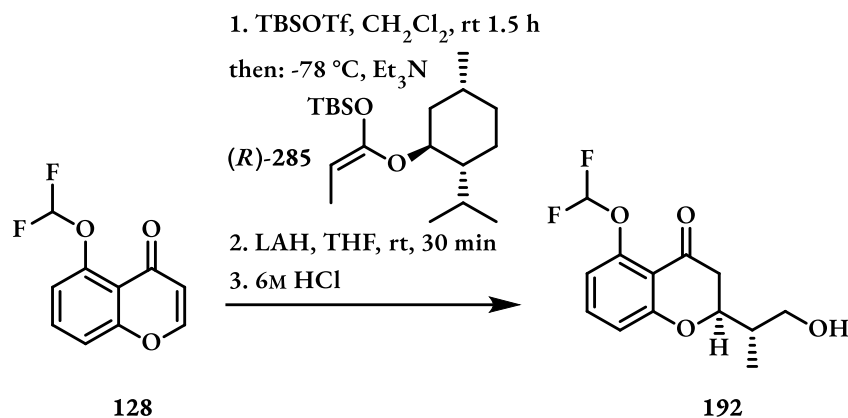
(w), 928 (w), 917 (w), 876 (w), 859 (w), 837 (m), 781 (w), 751 (w), 722 (w), 688 (w), 658 (w), 599 (m), 541 (m), 522 (w), 468 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 91 °C (Et_2O). **$[\alpha]$:** -1.12 (c 1.0, CHCl_3).

E.3.75.6 (1*R*,2*S*,5*S*)-2-*iso*-Propyl-5-methylcyclohexyl (*S*)-2-((*R*)-6-bromo-4-oxochroman-2-yl)-propanoate (291f):



Prepared according to general procedure **4**; Colourless solid (207 mg, 0.473 mmol, 95%, 15:1 d.r.). **TLC:** R_f = 0.33 (*n*-pentane/ethyl acetate 10:1). **$^1\text{H-NMR}$:** 500 MHz, CDCl_3 ; δ = 7.99 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 1-H), 7.54 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.6 Hz, 3-H), 6.85 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 4-H), 4.74 (td, 1H, J = 11.0 Hz, 4.5 Hz, 1H, 10-H), 4.70 (ddd, 1H, J = 13.2 Hz, 6.2 Hz, 2.9 Hz, 5a-H), 2.86 – 2.78 (m, 2H, 7a- H_α , 5-H), 2.69 (dd, 1H, J = 16.8 Hz, 2.9 Hz, 5- H_β), 2.02 – 1.96 (m, 1H, 11- H_α), 1.85 (heptd, 1H, J = 7.0 Hz, 2.8 Hz, 17-H), 1.73 – 1.63 (m, 2H, 14- H_α , 15- H_α), 1.55 – 1.44 (m, 1H, 12-H), 1.42 – 1.36 (m, 1H, 16-H), 1.35 (d, 3-H, J = 7.1 Hz, 9- H_3), 1.05 (ddd, 1H, J = 16.2 Hz, 13.4 Hz, 4.1 Hz, 15- H_β), 0.98 (q, 1H, J = 11.4 Hz, 11- H_β), 0.91 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 13- H_3), 0.90 – 0.85 (m, 1H, 14- H_β), 0.84 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 19- H_3), 0.74 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 18- H_3) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$:** 125 MHz, CDCl_3 ; δ = 190.7 (8-C), 172.3 (6-C), 160.3 (4a-C), 138.7 (3-C), 129.7 (1-C), 122.3 (2-C), 120.0 (4-C), 114.4 (8a-C), 78.6 (5a-C), 75.2 (10-C), 47.1 (16-C), 44.2 (5-C), 40.9 (11-C), 40.4 (7a-C), 34.3 (14-C), 31.6 (12-C), 26.2 (17-C), 23.4 (15-C), 22.1 (13-C), 20.9 (19-C), 16.2 (18-C), 12.4 (9-C) ppm. **HRMS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrO}_4\text{Na}$: 459.1141, found 459.1153. **FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ = 3006 (w), 2970 (w), 2951 (w), 2921 (w), 1731 (s), 1626 (m), 1489 (m), 1441 (w), 1402 (m), 1362 (w), 1345 (w), 1294 (s), 1244 (m), 1219 (m), 1192 (s), 1172 (w), 1148 (w), 1125 (w), 1099 (w), 1053 (m), 1009 (w), 999 (w), 978 (w), 954 (w), 928 (w), 917 (w), 836 (m), 773 (w), 721 (w), 644 (w), 599 (m), 536 (m), 522 (w) cm^{-1} . **m.p.:** 100 °C (Et_2O). **$[\alpha]$:** +3.81 (c 1.0, CHCl_3).

E.3.76 (*S*)-5-(Difluoromethoxy)-2-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)chroman-4-one (192).

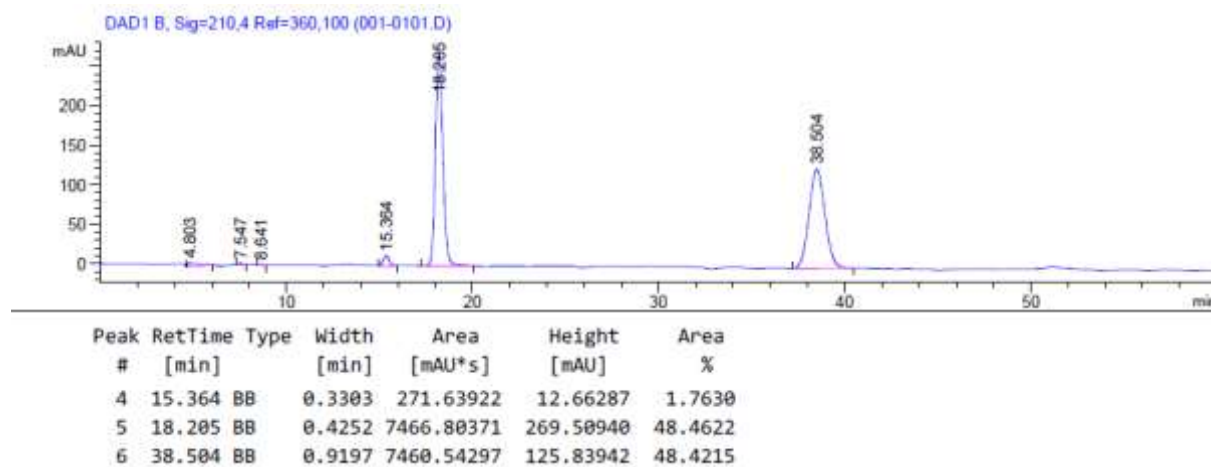


128 [212.15]	1.00 equiv.	11.4 mmol	2.00 g
TBSOTf [264.34] $\rho = 1.151$	1.50 equiv.	17.0 mmol	3.90 ml
Silyl ketene acetal (R)-285 [326.60]	1.20 equiv.	13.7 mmol	4.47 g
Et₃N [101.19] $\rho = 0.73$	1.50 equiv.	17.0 mmol	2.36 ml
LAH [37.95]	3.00 equiv.	34.1 mmol	1.29 g

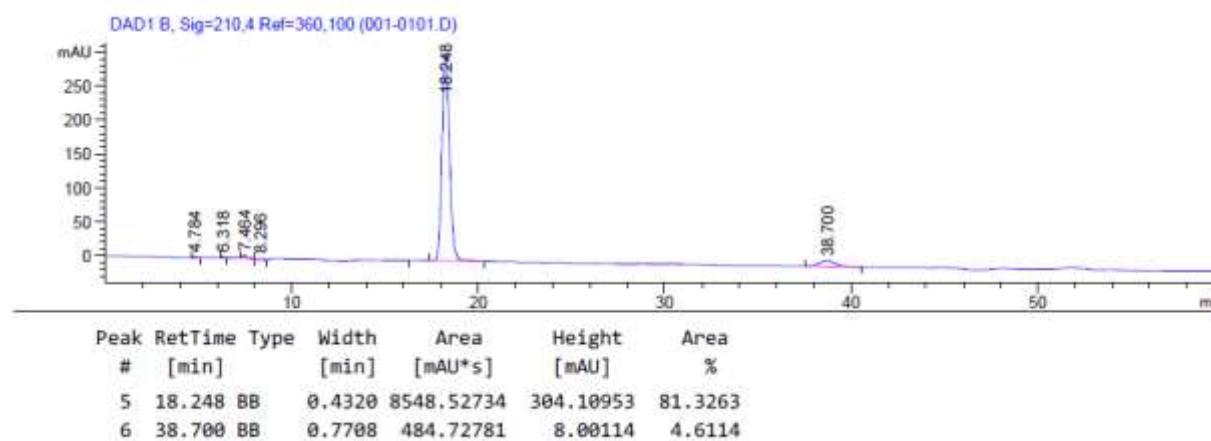
tert-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (3.90 ml, 17.0 mmol, 1.50 equiv.) was added to a solution of 5-(difluoromethoxy)-4*H*-chromen-4-one (**128**) (2.00 g, 11.4 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (100 ml) and stirred for 1.5 h. The orange solution was cooled to -78 °C and a solution of silyl ketene acetal (*R*)-**285** (4.47 g, 13.7 mmol, 1.20 equiv.) in dichloromethane (20 ml) was added dropwise over 30 min. The solution was stirred for additional 45 min before triethylamine (2.36 ml, 17.0 mmol, 1.50 equiv.) was added and the reaction was allowed to warm to 0 °C. Then, methanol (20 ml) was added and all volatiles were removed and the resulting slurry was dried under reduced pressure (high vacuum). The remnants were dissolved in tetrahydrofuran (100 ml) and lithium aluminium hydride (1.29 g, 34.1 mmol, 3.00 equiv.) was added portionwise at 0 °C. The grey suspension was stirred for 20 min at room temperature before methanol (20 ml) was added very cautiously at 0 °C followed by 6M hydrochloric acid (20 ml). The mixture was stirred for further 20 min at room temperature before additional water (50 ml) was added and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x100 ml). The organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated under reduced pressure and purified via column chromatography (silica, ethyl acetate) to afford pure **192** (3.10 g, 11.4 mmol, quant., 89%ee) as colourless solid.

HPLC:

Racemic sample of **192**:



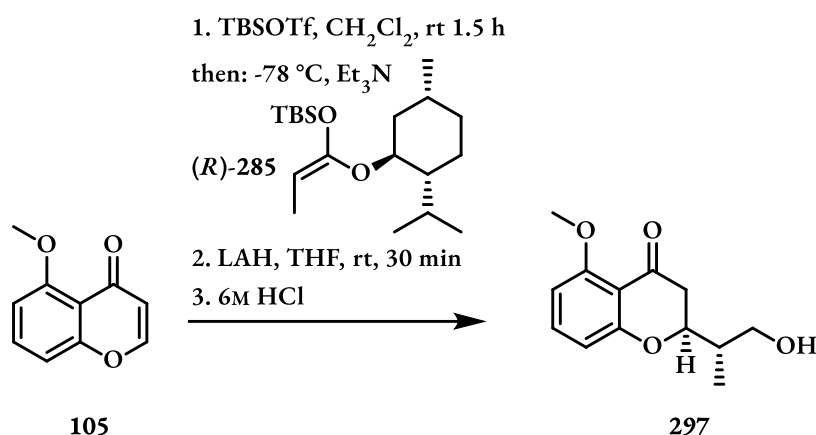
Enantiomerically enriched sample of **192**:



HPLC conditions for the determination of the *ee* of **192**: CHIRALPAK IC® (Diacel Chemical Industries) column; *n*-hexane/*i*PrOH 80:20, flow 0.7 mL/min, ϑ =25 °C.

For further analytical data see sektion E.2.39.

E.3.77 (*S*)-2-((*S*)-1-Hydroxypropan-2-yl)-5-methoxychroman-4-one (**297**).



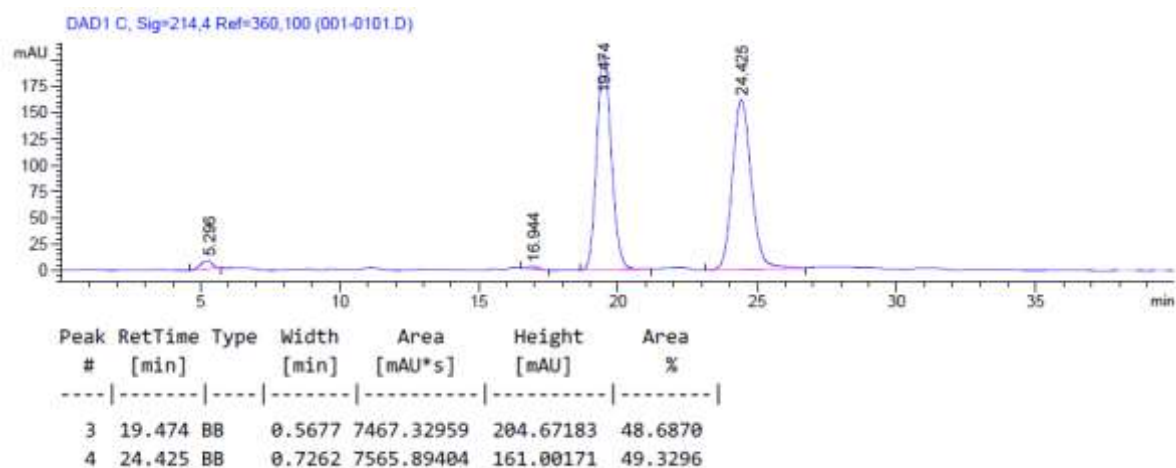
105 [176.17]	1.00 equiv.	28.4 mmol	5.00 g
TBSOTf [264.34] $\rho = 1.151$	1.50 equiv.	42.6 mmol	9.78 ml
Silyl ketene acetal (R)-285 [326.60]	1.20 equiv.	34.1 mmol	11.1 g
Et₃N [101.19] $\rho = 0.73$	1.50 equiv.	42.6 mmol	5.91 ml
LAH [37.95]	3.00 equiv.	85.2 mmol	3.23 g

To a solution of **105** (5.00 g, 28.4 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (250 ml) was added *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (9.78 ml, 42.6 mmol, 1.50 equiv.) at room temperature. The orange solution was stirred for 1.5 h and then cooled to -78 °C. A solution of silyl ketene acetal (*R*)-**285** (11.1 g, 34.1 mmol, 1.20 equiv.) in dichloromethane (20 ml) was added dropwise over a period of 30 min. After complete addition, the solution was stirred for 30 min, then triethylamine (5.91 ml, 42.6 mmol, 1.50 equiv.) was added and the reaction was allowed to warm to room temperature. Methanol (5 ml) was added, then all volatile components were removed under reduced pressure and the resulting slurry was dried under high vacuum for 1 h. The remnants were dissolved in tetrahydrofuran (200 ml) and cooled to 0 °C. Lithium aluminium hydride (3.23 g, 85.2 mmol, 3.00 equiv.) was added portionwise and after complete addition, the resulting grey slurry was stirred for 15 min. Then methanol (30 ml) was added cautiously until no further evolution of gas was observed, followed by 6M hydrochloric acid (30 ml). The acidic suspension was stirred for 20 min, then saturated sodium potassium tartrate solution (150 ml) and diethyl ether (200 ml) were added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x200 ml) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to afford pure **297** (6.69 g, 28.4 mmol, quant., 97%ee) as colourless powder.

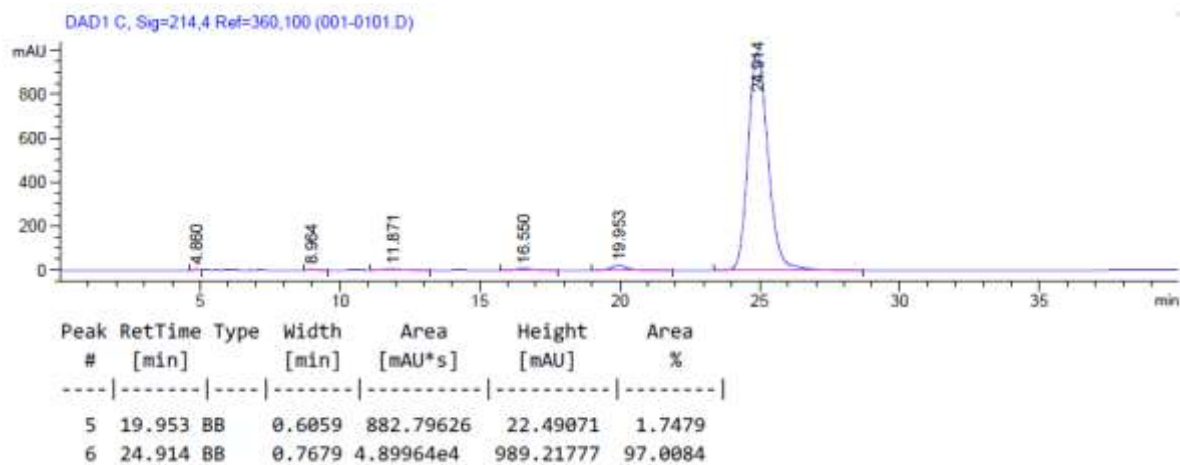
TLC:	$R_f = 0.10$ (<i>n</i> -pentane/ethyl acetate 1:1).
$^1\text{H-NMR}$:	500 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.35$ (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, 3-H), 6.56 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, 0.8 Hz, 2-H), 6.50 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 4-H), 4.54 (ddd, 1H, $J = 13.7$ Hz, 4.2 Hz, 2.6 Hz, 5a-H), 3.90 (s, 3H, 10-H ₃), 3.66-3.83 (m, 2H, 6-H ₂), 2.83 (dd, 1H, $J = 16.2$ Hz, 13.7 Hz, 7a-H _{α}), 2.56 (dd, 1H, $J = 16.2$ Hz, 2.6 Hz, 7a-H _{β}), 1.96-2.07 (m, 1H, 5-H), 1.85-1.96 (m, 1H, 6-OH), 1.07 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 9-H ₃) ppm.
$^{13}\text{C-NMR}$:	125 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 191.8$ (8-C), 163.4 (1-C), 160.8 (4a-C), 136.0 (3-C), 111.5 (8a-C), 110.2 (4-C), 104.0 (2-C), 78.4 (5a-C), 64.6 (6-C), 56.3 (10-C), 42.0 (7a-C), 39.4 (5-C), 11.4 (9-C) ppm.
HRMS (ESI+):	m/z calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$: 259.0941, found 259.0947.
FT-IR:	Film; $\tilde{\nu} = 3467$ (w), 2967 (w), 2936 (w), 2883 (w), 2843 (w), 1672 (s), 1600 (s), 1574 (w), 1469 (s), 1441 (w), 1382 (w), 1332 (m), 1257 (s), 1187 (w), 1102 (w), 1082 (s), 1032 (m), 990 (w), 943 (w), 916 (w), 888 (w), 788 (m), 734 (m), 699 (w), 640 (w), 618 (w), 581 (w), 519 (w), 494 (w), 427 (w) cm^{-1} .
m.p.:	66 °C (EtOAc).
$[\alpha]$:	-56.4 (c 1.0, CHCl_3 , for a sample with 97%ee).

HPLC:

Racemic sample of **297**:

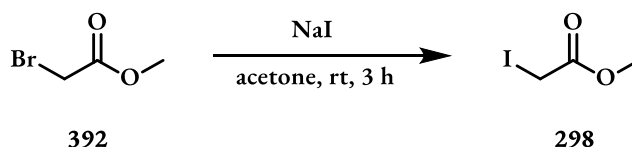


Enantiomerically enriched sample of **297**:



HPLC conditions for the determination of the *ee* of **297**: CHIRALPAK IC® (Diacel Chemical Industries) column; *n*-hexane/*i*PrOH 50:50, flow 0.7 mL/min, ϑ =25 °C.

E.3.78 Methyl 2-iodoacetate (**298**):



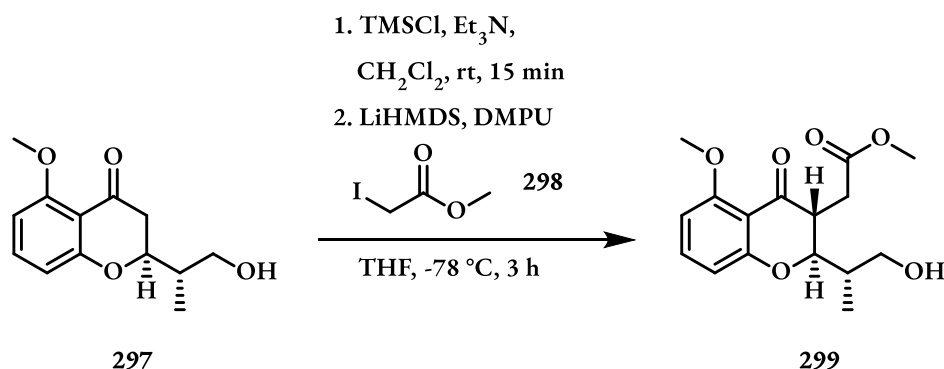
392 [152.97] $\rho = 1.62$	1.00 equiv.	106 mmol	10.0 ml
NaI [149.89]	1.30 equiv.	138 mmol	20.6 g

Sodium iodide (20.6 g, 138 mmol, 1.30 equiv.) was added to a solution of bromide **392** (10.0 ml, 106 mmol, 1.00 equiv.) at room temperature. The milky suspension was stirred for 3 h, then the solid was filtered off over a pad of celite and washed with diethyl ether (20 ml). The filtrate was concentrated under reduced pressure, then diethyl ether (30 ml) was added and organic layer was washed with water (2 x 20 ml), dried over sodium sulfate and concentrated again. The crude product **298** was dried under high vacuum for 2 h and was then obtained as pale violet oil (19.7 g, 98.5 mmol, 93%) that could be stored under exclusion of light in the freezer for up to 3 months.

¹H-NMR: 300 MHz, benzene-*d*₆; $\delta = 3.16$ (s, 3H, 3-*H*₃), 3.05 (s, 2H, 2-*H*₂) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[150]

E.3.79 Methyl 2-((2*R*,3*R*)-2-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-5-methoxy-4-oxochroman-3-yl)-acetate (**299**).



299 [236.27]	1.00 equiv.	603 μ mol	140 mg
TMSCl [108.64] $\rho = 0.856$	1.20 equiv.	723 μ mol	0.09 ml
Et₃N [101.19] $\rho = 0.73$	1.20 equiv.	723 μ mol	0.10 ml
LiHMDS (1M/THF)	1.05 equiv.	630 μ mol	0.63 ml
Iodide 298 [199.98] $\rho = 1.992$	2.00 equiv.	1.21 mmol	0.12 ml
DMPU [128.18] $\rho = 1.06$	1.20 equiv.	723 μ mol	0.09 ml

To a solution of primary alcohol **297** (140 mg, 603 μmol , 1.00 equiv.) in dichloromethane (5 ml) were added triethylamine (0.10 ml, 723 μmol , 1.20 equiv.) and trimethylsilyl chloride (0.09 ml, 723 μmol , 1.20 equiv.). The solution was stirred for 30 min at room temperature before all volatiles were removed under reduced pressure. The remnants were dissolved in tetrahydrofuran (8 ml), cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and lithium bis(trimethylsilyl)amide solution (0.63 ml, 630 μmol , 1.05 equiv.) was added dropwise. The solution was stirred for 1 h before iodide **298** (0.12 ml, 1.21 mmol, 2.00 equiv.) was added dropwise followed by N,N'-dimethylpropyleneurea (0.09 ml, 723 μmol , 1.20 equiv.). The solution was stirred for 2 h, then 2M hydrochloric acid (10 ml) was added and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 15 min. Diethyl ether (10 ml) was added, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x10 ml), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to afford **299** (173 mg, 561 μmol , 93%) as colourless oil.

TLC: $R_f = 0.32$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 7.35$ (t, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$, 3-H), 6.53 (d, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$, 4-H), 6.49 (d, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2-H), 4.63 (dd, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$, 11.8 Hz, 5a-H), 3.89 (s, 3H, 11-H₃), 3.87-3.91 (m, 1H, 7a-H), 3.80 (dd, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$, 10.6 Hz, 7-Ha), 3.74 (dd, 1H, $J = 5.4\text{ Hz}$, 10.7 Hz, 7-Hb), 3.70 (s, 3H, 12-H₃), 3.22 (dt, 1H, $J = 5.6\text{ Hz}$, 11.6 Hz, 5-H), 2.70 (dd, 1H, $J = 6.2\text{ Hz}$, 16.7 Hz, 6-Ha) 2.60 (dd, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$, 16.8 Hz, 6-Hb), 1.80 (s (br), 1H, 6-OH), 1.06 (d, 3H, $J = 6.9\text{ Hz}$, 9-H₃) ppm.

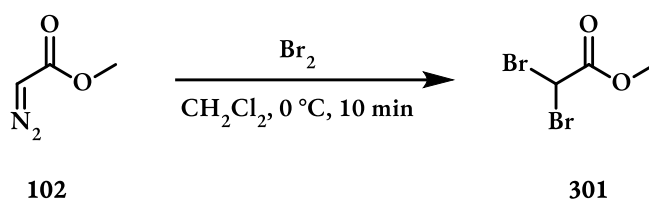
$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 191.8$ (8-C), 172.4 (10-C), 162.7 (1-C), 160.9 (8a-C), 136.0 (3-C), 110.6 (4a-C), 109.9 (4-C), 104.0 (2-C), 79.6 (5a-C), 65.1 (6-C), 56.3 (12-C), 52.1 (7-C), 45.6 (7a-C), 37.1 (11-C), 30.0 (5-C), 9.7 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$: 311.1158, found 311.1160.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu} = 3554$ (w), 2998 (w), 2934 (w), 2894 (w), 1766 (m), 1709 (s), 1630 (s), 1605 (w), 1498 (s), 1464 (w), 1392 (w), 1360 (w), 1271 (s), 1190 (w), 1123 (s), 1056 (w), 1000 (w), 967 (w), 806 (m), 745 (w) cm^{-1} .

[α]: -34.8 (c 1.0, CHCl_3 , for a sample with 97%ee).

E.3.80 Methyl 2,2-dibromoacetate (**301**):



102 (11.55M/ CH_2Cl_2)	1.00 equiv.	5.00 mmol	0.43 ml
Br₂ [79.90] $\rho = 3.12$	1.10 equiv.	5.50 mmol	0.14 ml

Bromine (5.50 mmol, 0.14 ml, 1.10 equiv.) was added portionwise to a 0 °C cold solution of methyl diazoacetate (**102**) (5.00 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (5 ml). After the evolution of gas had ceased and the solution turned brown, saturated sodium thiosulfate solution (5 ml) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (1x10 ml) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure (40 °C, 100 mbar, 20 min). The desired α,α -dihalo ester **301** (1.15 g, 4.96 mmol, 99%) was obtained as colourless liquid.

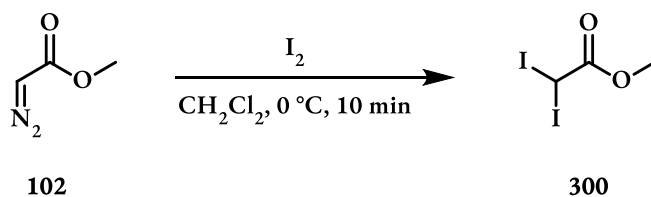
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 ; δ = 5.83 (s, 1H, 2-H), 3.88 (s, 3H, 3-H) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_3\text{H}_4\text{Br}_2\text{O}_2\text{Na}$: 252.8476 found 252.8479.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3067 (w), 3010 (w), 2900 (w), 1776 (s), 1655 (m), 1463 (m), 1366 (w), 1268 (s), 1195 (w), 1136 (w), 1087 (m), 1041 (w), 906 (w), 861 (w), 838 (w), 776 (w), 623 (w) cm^{-1} .

The analytical data is in accordance with the literature.^[151] Data that could not be found in the literature was added (IR and MS).

E.3.81 Methyl 2,2-diiodoacetate (**300**):



102 (11.55M/CH ₂ Cl ₂)	1.00 equiv.	5.78 mmol	0.50 ml
I₂ [253.81]	1.10 equiv.	6.35 mmol	1.61 g

Iodine (6.35 mmol, 1.61 g, 1.10 equiv.) was added portionwise to a solution of methyl diazoacetate (**102**) (5.00 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (5 ml) at room temperature. After the evolution of gas had ceased and the solution turned violet, saturated sodium thiosulfate solution (5 ml) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (1x10 ml) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure (40 °C, 100 mbar, 20 min). The desired α,α -dihalo ester **300** (1.88 g, 5.77 mmol, 99%) was obtained as pale yellow liquid.

¹H-NMR: 300 MHz, benzene-*d*₆; δ = 4.90 (s, 1H, 2-H), 3.16 (s, 3H, 3-H₃) ppm.

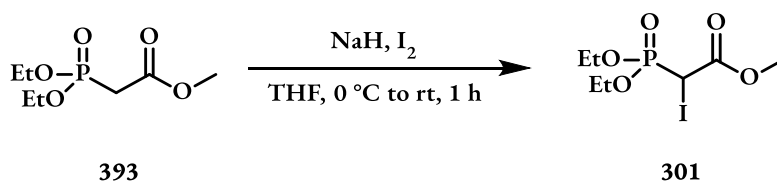
¹³C-NMR: 75 MHz, benzene-*d*₆; δ = 166.6 (1-C), 127.5 (2-C), 53.6 (3-C) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* calc. C₃H₄I₂O₂Na: 348.8198, found 348.8200.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 3002 (w), 2891 (w), 2143 (w), 1746 (s), 1653 (w), 1458 (m), 1274 (s), 1197 (w), 1140 (m), 1088 (w), 1027 (m), 1008 (w), 899 (m), 880 (w), 837 (w), 776 (w), 692 (m), 662 (w), 535 (m) cm⁻¹.

The analytical data is in accordance with the literature.^[152] Data that could not be found in the literature was added (¹³C-NMR, IR, MS).

E.3.82 Methyl 2-(diethoxyphosphoryl)-2-iodoacetate (**307**):



393 [210.17] $\rho = 1.145$	1.00 equiv.	9.52 mmol	1.75 ml
I₂ [253.81]	1.00 equiv.	9.52 mmol	2.42 g
NaH (60%/mineral oil)	1.10 equiv.	10.5 mmol	1.21 g

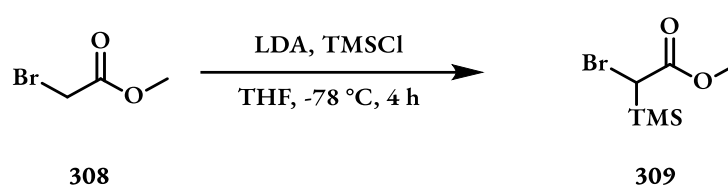
Sodium hydride (1.21 g, 10.5 mmol, 1.10 equiv.) was added portionwise to a solution of phosphonate **393** (1.75 ml, 0.52 mmol, 1.00 equiv.) in tetrahydrofuran (25 ml). The suspension was stirred for 45 min, then it was cooled to 0 °C and a solution of iodine (2.42 g, 9.52 mmol, 1.00 equiv.) in tetrahydrofuran (10 ml) was added dropwise over a period of 1 h. Water (30 ml) was added and the aqueous layer was extracted with methyl *tert*-butyl ether (3x20 ml). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated under reduced pressure and purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to obtain pure iodide **301** (575 mg, 1.71 mmol, 18%) as colourless liquid.

TLC: $R_f = 0.71$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1, KMnO₄-dip).

¹H-NMR: 300 MHz, benzene-d₆; $\delta = 4.42$ (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, 2-H), 4.27 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, 3-H₂), 3.81 (s, 3H, 5-H₃), 1.38 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, 4-H₃) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[131]

E.3.83 Methyl 2-bromo-2-(trimethylsilyl)acetate (**309**):



308 [152.97] $\rho = 1.616$	1.00 equiv.	65.4 mmol	6.19 ml
DIPA [101.19] $\rho = 0.717$	2.20 equiv.	144 mmol	20.3 ml
<i>n</i>-BuLi (2.5M/hexane)	2.20 equiv.	144 mmol	57.6 ml
TMSCl [108.64] $\rho = 0.854$	2.20 equiv.	144 mmol	18.3 ml

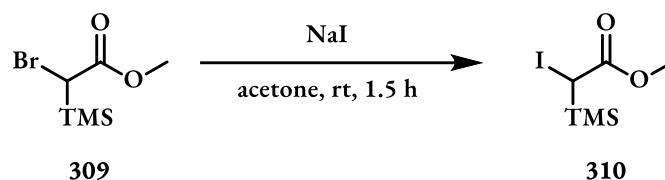
Trimethylsilyl chloride (18.3 ml, 144 mmol, 2.20 equiv.) was added to a -78 °C cold solution of freshly prepared lithium diisopropylamide (144 mmol, 2.20 equiv.) in tetrahydrofuran (100 ml). The solution was stirred for 5 min, then bromide **308** (6.19 ml, 65.4 mmol, 1.00 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred at -78 °C for 4 h, then it was allowed to warm to room

temperature. All volatiles were removed under reduced pressure and the remnants were suspended in hexane (200 ml) and filtered. The filtrate was washed with icecold 5M hydrochloric acid (70 ml) and saturated sodium bicarbonate solution (50 ml), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via distillation (1×10^{-2} mbar, 100 °C) to obtain pure product **309** (4.33 g, 19.2 mmol, 29%) as colourless oil.

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 3.74 (s, 3H, 3-H₃), 3.70 (s, 1H, 2-H), 0.22 (s, 9H, 3xTMS-H₃) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[153]

E.3.84 Methyl 2-iodo-2-(trimethylsilyl)acetate (**310**):

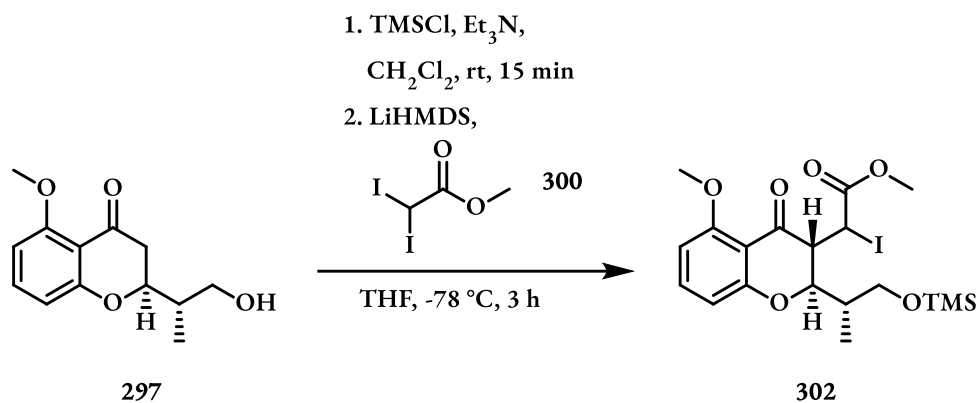


309 [225.16]	1.00 equiv.	4.44 mmol	1.00 g
NaI [149.89]	1.30 equiv.	5.77 mmol	865 mg

Sodium iodide (865 mg, 5.77 mmol, 1.30 equiv.) was added to a solution of bromide **309** (1.00 g, 4.44 mmol, 1.00 equiv.) in acetone (5 ml) and stirred for 1.5 h at room temperature. Diethyl ether (20 ml) was added and the reaction was filtered over a pad of celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and diethyl ether (6 ml) was added to the remnants. The suspension was filtered through a syringe filter and concentrated again to obtain pure iodide **310** (736 mg, 2.71 mmol, 61%) as colourless oil.

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 3.71 (s, 3H, 3-H₃), 3.48 (s, 1H, 2-H), 0.22 (s, 9H, 3xTMS-H₃) ppm.

E.3.85 Methyl 2-iodo-2-((2*R*,3*R*)-5-methoxy-4-oxo-2-((*S*)-1-((trimethylsilyl)oxy)-propan-2-yl)chroman-3-yl)acetate (**302**):



297 [236.27]	1.00 equiv.	4.23 mmol	1.00 g
TMSCl [108.64] $\rho = 0.856$	1.20 equiv.	5.08 mmol	0.65 ml
Et₃N [101.19] $\rho = 0.73$	1.20 equiv.	5.08 mmol	0.70 ml
LiHMDS (1M/THF)	1.05 equiv.	4.44 mmol	4.44 ml
Diiodide 300 [325.87]	2.00 equiv.	1.21 mmol	0.12 ml

To a solution of primary alcohol **297** (1.00 g, 4.23 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (10 ml) were added triethylamine (0.70 ml, 5.08 mmol, 1.20 equiv.) and trimethylsilyl chloride (0.65 ml, 5.08 mmol, 1.20 equiv.) successively. The reaction was stirred for 30 min at room temperature before all volatiles were removed under reduced pressure. The remnants were dissolved in tetrahydrofuran (30 ml), cooled to -78 °C and lithium bis(trimethylsilyl)amide solution (4.44 ml, 4.44 mmol, 1.05 equiv.) was added dropwise. After 1.5 h of stirring, freshly prepared diiodide **300** was added dropwise over a period of 30 min. The cold reaction was poured directly on a column with silica and purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 8:1) to afford **302** as colourless solid. The solid turned dark brown over a period of days due to decomposition but was stable enough to store it for 3-4 days at -25 °C.

TLC: $R_f = 0.33$ (ethyl acetate).

¹H-NMR: 500 MHz, benzene-d₆; δ = 6.90 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 6.66 (dd, 1H, $J = 1.1$ Hz, 8.3 Hz, 4-H), 6.04 (dd, 1H, $J = 0.8$ Hz, 8.3 Hz, 2-H), 5.26 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, 7a-H), 4.82-4.96 (m, 1H, 7-H), 3.48 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, 10.9 Hz, 5a-H), 3.38 (s, 3H, 12-H₃), 3.14 (s, 3H, 11-H₃), 3.06-3.10 (m, 1H, 6-Ha), 3.10 (dd, 1H, $J = 1.1$ Hz, 9.2 Hz, 6-Hb), 2.09-2.19 (m, 1H, 5-H), 1.12 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, 9-H₃), 0.07 (s, 9H, 3xTMS-CH₃) ppm.

^{13}C -NMR: 125 MHz, benzene- d_6 ; δ = 168.0 (8-C), 160.1 (10-C), 158.8 (1-C), 130.5 (3-C), 110.6 (4-C), 107.5 (8a-C), 105.2 (2-C), 79.7 (5a-C), 64.7 (7-C), 64.2 (4a-C), 63.8 (6-C), 55.9 (12-C), 51.9 (11-C), 40.3 (5-C), 33.1 (7a-C), 13.3 (9-C), -0.55 (TMS-C) ppm.

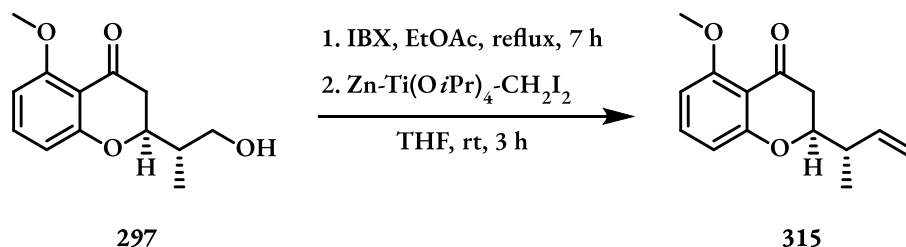
HRMS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{IO}_6\text{Si}$: 507.0694, found 507.0695.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3520 (w), 3077 (w), 2960 (w), 2839 (w), 1745 (s), 1640 (w), 1604 (w), 1582 (m), 1473 (m), 1439 (w), 1397 (w), 1309 (w), 1266 (w), 1226 (m), 1208 (w), 1108 (w), 1082 (s), 1026 (w), 1002 (w), 927 (w), 866 (w), 781 (m), 736 (w), 684 (w), 615 (w), 554 (w), 522 (w), 448 (w) cm^{-1} .

m.p.: 57 °C, decomposition (ethyl acetate).

$[\alpha]$: -72.3 (c 1.0, CHCl_3 , for a sample with 97%ee).

E.3.86 (*S*)-2-((*S*)-But-3-en-2-yl)-5-methoxychroman-4-one (43) (315):



297 [236.27]	1.00 equiv.	11.8 mmol	2.78 g
IBX [280.02]	2.00 equiv.	23.5 mmol	6.59 g
Zn [65.38]	9.00 equiv.	10.6 mmol	6.94 g
CH_2I_2 [267.84] ρ = 3.32	5.00 equiv.	5.90 mmol	4.76 ml
$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ [284.22] ρ = 0.96	1.10 equiv.	13.0 mmol	3.84 ml

To a solution of primary alcohol **297** (2.78 g, 11.8 mmol, 1.00 equiv.) in ethyl acetate (300 ml) was added 2-iodoxybenzoic acid (6.59 g, 23.5 mmol, 2.00 equiv.) and the suspension was heated under reflux. After 7 h the reaction was cooled to 0 °C and diethyl ether (300 ml) was added. The suspension was filtered through a pad of sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. In another flask, zinc dust (6.94 g, 106 mmol, 9 equiv.) was suspended in tetrahydrofuran (140 ml)

and diiodomethane (4.76 ml, 5.90 mmol, 5.00 equiv.) was added at room temperature. The grey slurry was stirred for 30 min whereupon titanium tetra*is*opropoxide (3.84 ml, 13.0 mmol, 1.10 equiv.) was added followed by additional 1.5 h of stirring. The crude aldehyde was dissolved in tetrahydrofuran (40 ml), added to the zinc slurry and stirred for 3 h. The reaction was poured directly on a silica column and purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1). The combined product fractions were concentrated under reduced pressure, dissolved in dichloromethane (200 ml) and washed with water (3x200 ml). The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford pure **315** (1.56 g, 6.73 mmol, 57%) as yellow oil.

TLC: R_f = 0.35 (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.36 (t, 1H, J =8.4 Hz, 3-H), 6.59 (d, 1H, J =8.4 Hz, 2-H), 6.49 (d, 1H, J =8.4 Hz, 4-H) 5.78 (ddd, 1H, J =18.0 Hz, 10.3 Hz, 7.8 Hz, 6-H), 5.07-5.21 (m, 2H, 7-H₂), 4.20 (ddd, 1H, J =11.3 Hz, 6.9 Hz, 4.2 Hz, 5a-H), 3.90 (s, 3H, 10-H₃), 2.52-2.74 (m, 3H, 7a-H₂, 5-H), 1.17 (d, 3H, J =6.8 Hz, 9-H₃) ppm.

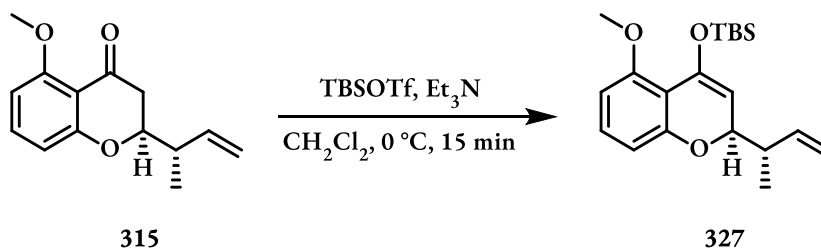
¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 191.5 (8-C), 163.4 (1-C), 160.8 (8a-C), 138.6 (6-C), 135.9 (3-C), 116.7 (4a-C), 111.6 (7-C), 110.2 (4-C), 103.8 (2-C), 80.4 (5a-C), 56.3 (10-C), 42.1 (7a-C), 42.1 (5-C), 15.6 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₄H₁₆O₃H: 233.1172, found 233.1177.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 2969 (w), 2933 (w), 2841 (w), 1682 (s), 1643 (w), 1599 (s), 1574 (w), 1469 (s), 1441 (w), 1376 (w), 1330 (m), 1280 (w), 1253 (s), 1227 (w), 1172 (w), 1083 (s), 1049 (w), 998 (w), 920 (w), 887 (w), 789 (m), 738 (w), 679 (w), 585 (w), 558 (w) cm⁻¹.

[α]: -68.9 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 97%ee).

E.3.87 (((*R*)-2-((*S*)-But-3-en-2-yl)-5-methoxy-2*H*-chromen-4-yl)oxy)(*tert*-butyl)-dimethylsilane (327):



315 [232.28]	1.00 equiv.	4.03 mmol	936 mg
TBSOTf [264.34] $\rho = 1.151$	1.20 equiv.	4.84 mmol	1.11 ml
Et₃N [101.19] $\rho = 0.73$	1.20 equiv.	4.84 mmol	0.67 ml

To a solution of keton **315** (936 mg, 4.03 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (30 ml) *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (1.11 ml, 4.84 mmol, 1.20 equiv.) and triethylamine (0.67 ml, 4.84 mmol, 1.20 equiv.) were added subsequently at 0 °C. The solution was stirred for 15 min before water (20 ml) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x20 ml) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 20:1) to obtain pure **327** (1.40 g, 4.03 mmol, quant.) as colourless oil.

TLC: $R_f = 0.92$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.07 (t, 1H, J = 8.2 Hz, 3-H), 6.51 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.0 Hz, 2-H), 6.46 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 0.7 Hz, 4-H), 5.82 (ddd, 1H, J = 17.6 Hz, 10.4 Hz, 7.4 Hz, 6-H), 5.02-5.12 (m, 2H, 7-H₂), 4.89 (d, 1H, J = 3.8 Hz, 7a-H), 4.48 (dd, 1H, J = 7.1 Hz, 3.9 Hz, 5a-H), 3.78 (s, 3H, 10-H₃), 2.51-2.60 (m, 1H, 5-H), 1.12 (d, 3H, J = 6.8 Hz, 9-H₃), 0.97 (s, 9H, 3x13-H₃), 0.15 (s, 3H, 11-H_{3 α}), 0.13 (s, 3H, 11-H_{3 β}) ppm.

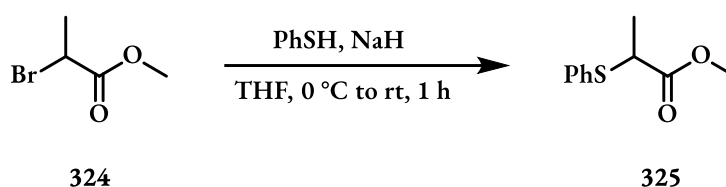
¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 156.8 (1-C), 156.6 (8a-C), 146.7 (4a-C), 140.0 (6-C), 130.0 (3-C), 115.6 (7-C), 111.8 (8-C), 109.4 (4-C), 104.6 (7a-C), 103.8 (2-C), 79.11 (5a-C), 55.46 (10-C), 42.2 (5-C), 25.8 (13-C), 18.4 (12-C), 15.7 (9-C), -4.5 (11-C _{α}), -4.7 (11-C _{β}) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₂₀H₃₀O₃SiH: 347.2037, found 347.2046. .

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3077 (w), 2957 (w), 2931 (m), 2891 (w), 2858 (w), 1637 (s), 1599 (w), 1573 (w), 1466 (m), 1415 (w), 1345 (m), 1269 (w), 1250 (m), 1169 (w), 1099 (s), 1070 (w), 999 (w), 917 (w), 866 (w), 840 (m), 783 (m), 735 (w), 678 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]$: -6.7 (c 1.0, CHCl_3 , for a sample with 97%ee).

E.3.88 Methyl 2-(phenylthio)propanoate (**325**):



324 [167.00] ρ = 1.496	1.00 equiv.	59.9 mmol	6.68 ml
PhSH [196.27] ρ = 1.12	1.10 equiv.	65.9 mmol	11.6 ml
NaH (60%/mineral oil)	1.50 equiv.	89.9 mmol	3.60 g

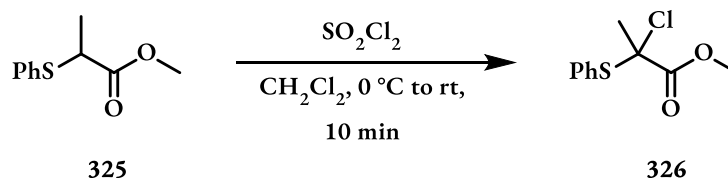
To a suspension of sodium hydride (3.60 g, 89.9 mmol, 1.50 equiv.) in tetrahydrofuran (500 ml) was added thiophenol (11.6 ml, 65.9 mmol, 1.10 equiv.) at 0 °C and the mixture was stirred for 30 min at this temperature. **324** (6.68 ml, 59.9 mmol, 1.00 equiv.) was added and the suspension was stirred for further 1 h before water (150 ml) was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x100 ml), the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 20:1) to obtain pure **325** (10.3 g, 52.6 mmol, 88%) as colourless liquid.

TLC: R_f = 0.20 (*n*-pentane/ethyl acetate 20:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ = 7.39-7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.28-7.35 (m, 3H, Ar-H), 3.80 (q, 1H, J = 7.1 Hz, α -H), 3.67 (s, 3H, OMe), 1.49 (d, 3H, J = 7.1 Hz, α -Me) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[136]

E.3.89 Methyl 2-chloro-2-(phenylthio)propanoate (**326**):



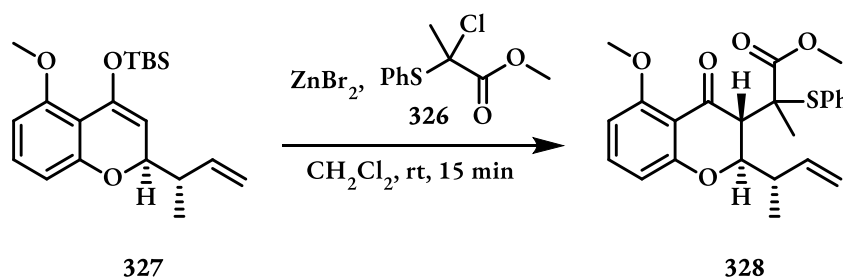
325 [196.27]	1.00 equiv.	1.59 mmol	366 mg
SO₂Cl₂ [134.97] $\rho = 1.67$	1.20 equiv.	1.91 mmol	0.15 ml

Sulfuryl chloride (0.15 ml, 1.91 mmol, 1.20 equiv.) was added to a 0 °C cold solution of methyl 2-(phenylthio)propanoate (**325**) (366 mg, 1.59 mmol, 1.00 equiv.). After addition, the ice bath was removed and the solution was warmed to room temperature. All volatiles were removed under reduced pressure, the remnants were redissolved in diethyl ether (5 ml) and washed with saturated sodium bicarbonate solution (2x5 ml) and dried over sodium sulfate. After concentration under reduced pressure, chloride **326** was obtained as colourless oil (365 mg, 1.58 mmol, 99%) and used directly for synthesis.

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ = 7.55-7.67 (m, 2H, Ar-H), 7.33-7.52 (m, 3H, Ar-H), 3.72 (s, 3H, OMe), 2.01 (s, 3H, α -Me) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[136]

E.3.90 Methyl 2-((2*R*,3*R*)-2-((*S*)-but-3-en-2-yl)-5-methoxy-4-oxochroman-3-yl)-2-(phenylthio)propanoate (**328**):



327 [346.54]	1.00 equiv.	3.67 mmol	1.27 g
---------------------	-------------	-----------	--------

Thioether [230.71]	2.00 equiv.	7.33 mmol	1.69 g
ZnBr₂ [225.18]	0.50 equiv.	1.84 mmol	413 mg

To a solution of silyl enol ether **327** (1.27 g, 3.67 mmol, 1.00 equiv.) and freshly prepared chloride **326** (1.69 g, 7.33 mmol, 2.00 equiv.) in dichloromethane (80 ml) was added zinc bromide (413 mg, 1.84 mmol, 0.50 equiv.) in one portion. The resulting orange solution was stirred for 15 min before silica was added and all volatile components were removed under reduced pressure. After purification via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 6:1) pure thioether **328** (1.16 g, 2.72 mmol, 74%) was obtained as two diastereomers (11-C, d.r. 1:1.3) alongside with desilylated starting material **315** (130 mg, 560 μ mol, 15%). The two diastereomers of **328** were combined afterwards for further synthesis.

Minor diastereomer (colourless solid, 517 mg, 1.21 mmol, 33%):

TLC: R_f = 0.65 (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.58-7.66 (m, 2H, SPh_{ortho}), 7.32-7.38 (m, 2H, SPh_{meta}), 7.27-7.32 (m, 2H, SPh_{para}, 3-H), 6.52 (d, 1H, J = 8.4 Hz, 2-H), 6.51 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, 0.9 Hz, 4-H), 5.49 (ddd, 1H, J = 17.1 Hz, 10.1 Hz, 9.0 Hz, 6-H), 5.00-5.10 (m, 2H, 7-H₂), 4.26 (d, 1H, J = 10.2 Hz, 5a-H), 3.93 (s, 3H, 13-H₃), 3.54 (s, 3H, 10-H₃), 3.27 (d, 1H, J = 0.5 Hz, 7a-H), 2.59 (tq, 1H, J = 9.9 Hz, 6.6 Hz, 5-H), 1.48 (s, 3H, 14-H₃), 1.05 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 188.7 (8-C), 171.7 (10-C), 160.7 (1-C), 160.4 (8a-C), 138.5 (6-C), 138.0 (SPh_{ortho}), 136.4 (4a-C), 130.7 (SPh_{ipso}), 129.8 (SPh_{para}), 128.7 (SPh_{meta}), 117.8 (3-C), 112.6 (7-C), 110.1 (4-C), 103.9 (2-C), 81.8 (5a-C), 57.8 (11-C), 56.4 (12-C), 52.7 (7a-C), 52.3 (13-C), 41.2 (5-C), 20.6 (14-C), 17.5 (9-C) ppm

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₂₄H₂₆O₅SH: 427.1579, found 427.1583.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3073 (w), 2944 (w), 2842 (w), 1728 (m), 1677 (m), 1600 (s), 1577 (w), 1471 (s), 1438 (w), 1376 (w), 1330 (w), 1261 (w), 1237 (s), 1210 (w), 1152 (w), 1095 (s), 1030 (w), 991 (w), 921 (w), 838 (w), 805 (w), 776 (w), 753 (m), 695 (w), 560 (w), 522 (w) cm⁻¹.

m.p.: 94 °C (ethyl acetate).

[α]: -102.0 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 97%ee).

Major diastereomer (colourless semisolid, 645 mg, 1.51 mmol, 41%):

TLC: R_f = 0.27 (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.44-7.51 (m, 2H, SPh_{ortho}), 7.33-7.40 (m, 2H, SPh_{meta}), 7.27-7.32 (m, 2H, SPh_{para}, 3-H), 6.55 (dd, 1H, *J* = 8.3 Hz, 0.8 Hz, 2-H), 6.51 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, 4-H), 5.65 (ddd, 1H, *J* = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 8.9 Hz, 6-H), 5.15 (dd, 1H, *J* = 10.3 Hz, 1.4 Hz, 7-H_a), 5.12 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, 7-H_b), 4.90 (dd, 1H, *J* = 10.3 Hz, 0.5 Hz, 5a-H), 3.87 (s, 3H, 13-H₃), 3.70 (s, 3H, 10-H₃), 3.56 (s, 1H, 7a-H), 2.61-2.72 (m, 1H, 5-H), 1.37 (s, 3H, 14-H₃), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, 9-H₃) ppm.

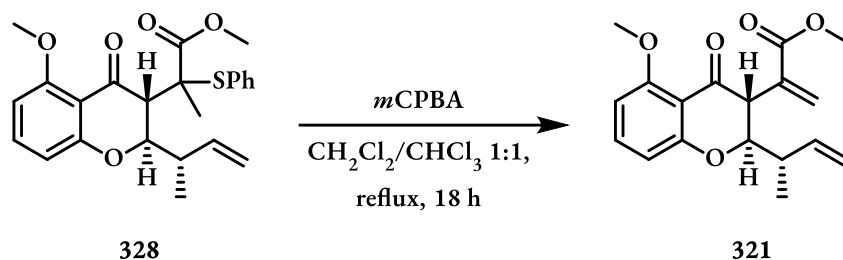
¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 189.3 (8-C), 172.6 (10-C), 160.8 (1-C), 160.6 (8a-C), 139.0 (6-C), 137.3 (SPh_{ortho}), 136.6 (4a-C), 129.9 (SPh_{ipso}), 129.8 (SPh_{para}), 129.0 (SPh_{meta}), 118.1 (3-C), 113.0 (7-C), 110.6 (4-C), 104.3 (2-C), 79.9 (5a-C), 58.6 (11-C), 56.3 (12-C), 53.6 (7a-C), 52.5 (13-C), 41.4 (5-C), 19.7 (14-C), 17.5 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* calc. for C₂₄H₂₆O₅SNa: 449.1393, found 449.1404.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3075 (w), 2976 (w), 2945 (w), 2841 (w), 2250 (w), 1731 (s), 1673 (s), 1642 (w), 1600 (s), 1576 (w), 1471 (s), 1437 (w), 1378 (w), 1328 (w), 1251 (s), 1135 (w), 1087 (s), 1028 (w), 994 (w), 918 (m), 822 (w), 783 (w), 753 (w), 733 (m), 695 (w), 647 (w), 539 (w), 425 (w) cm⁻¹.

[α]: -29.2 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 97%ee).

E.3.91 Methyl2-((2*R*,3*R*)-2-((*S*)-but-3-en-2-yl)-5-methoxy-4-oxochroman-3-yl)acrylate (321):



328 [346.54]	1.00 equiv.	2.49 mmol	1.06 g
mCPBA [172.57]	1.10 equiv.	2.74 mmol	140 mg

To a solution of **328** (1.06 g, 2.49 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (35 ml) was added *meta*-chloroperoxybenzoic acid (470 mg, 2.74 mmol, 1.10 equiv.) at 0 °C. The suspension was stirred for 30 min, then chloroform (35 ml) was added and the solution was heated under reflux (65 °C) for 18 h. Silica was added and all volatiles were removed under reduced pressure. After column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 4:1) pure **321** (646 mg, 2.04 mmol, 82%) was obtained as colourless powder.

TLC: $R_f = 0.32$ (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃; δ = 7.36 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 3-H), 6.57 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, 8.3 Hz, 4-H), 6.50 (dd, 1H, J = 0.5 Hz, 8.4 Hz, 2-H), 6.46 (d, 1H, J = 0.5 Hz, 13-Ha(acryl)), 5.89-5.98 (m, 1H, 6-H), 5.67 (s, 1H, 13-Hb(acryl)), 5.11 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 4.9 Hz, 14-Ha(terminal alkene)), 5.08 (d, 1H, J = 1.1 Hz, 14-Hb(terminal alkene)), 4.75 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 10.2 Hz, 5a-H), 3.88 (s, 3H, 11-H₃), 3.75 (s, 3H, 12-H₃), 3.72-3.78 (m, 1H, 7a-H), 2.39-2.49 (m, 1H, 5-H), 1.13 (d, 3H, J = 6.9 Hz, 9-H₃) ppm.

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 190.6 (8-C), 166.3 (10-C), 162.8 (1-C), 161.1 (8a-C), 140.1 (6-C), 136.0 (13-C(acryl)), 135.7 (4a-C), 130.3 (7-C), 115.7 (3-C), 111.2 (14-C(terminal alkene)), 110.1 (4-C), 104.0 (2-C), 82.2 (5a-C), 56.3 (11-C), 54.3 (12-C), 52.3 (7a-C), 40.0 (5-C), 13.3 (9-C) ppm.

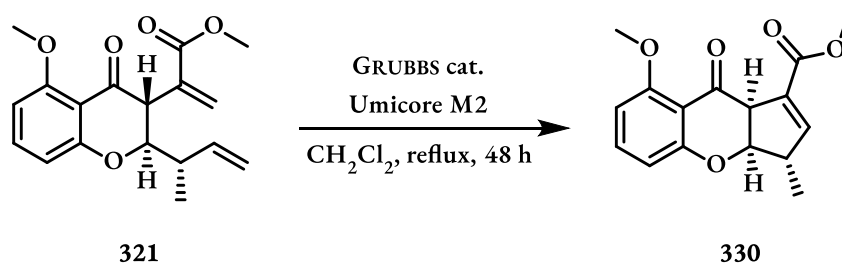
HRMS: (ESI⁺): m/z calc. for C₁₈H₂₀O₅H: 317.1384, found 317.1392. .

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3078 (w), 2975 (w), 2842 (w), 1723 (s), 1687 (m), 1634 (w), 1602 (s), 1576 (w), 1473 (s), 1439 (w), 1378 (w), 1332 (m), 1264 (w), 1244 (m), 1199 (w), 1163 (w), 1103 (s), 1081 (w), 1030 (w), 994 (w), 956 (w), 922 (w), 863 (w), 841 (w), 792 (w), 757 (w), 735 (w), 698 (w) cm^{-1} .

m.p.: 86 °C (EtOAc).

$[\alpha]$: -65.2 (c 1.0, CHCl_3 , for a sample with 97%ee).

E.3.92 Methyl(3*S*,3*aR*,9*aS*)-8-methoxy-3-methyl-9-oxo-3,3*a*,9,9*a*-tetrahydrocyclopenta-*[b]*-chromene-1-carboxylate (330**):**



321 [316.35]	1.00 equiv.	743 μmol	235 mg
GRUBBS Umicore M2 [949.09]	0.10 equiv.	74.3 μmol	710 mg

To a solution of **321** (235 mg, 0.743 mmol, 1.00 equiv.) in dichloromethane (700 ml) was added GRUBBS Umicore M2 catalyst (71.0 mg, 0.0743 mmol, 0.10 equiv.). The red solution was stirred under reflux for 48 h, then all volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to afford pure **330** (184 mg, 0.639 mmol, 86%) as dirty brown oil.

TLC: R_f = 0.52 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 ; δ = 7.35 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 3-H), 6.68 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 2.0 Hz, 6-H), 6.53 (dd, 1H, J = 0.9 Hz, 8.4 Hz, 4-H), 6.47 (dd, 1H, J = 0.7 Hz, 8.4 Hz, 2-H), 4.74 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, 8.2 Hz, 5a-H), 4.01 (dt, 1H, J =

1.0 Hz, 8.3 Hz, 7a-H), 3.86 (s, 3H, 11-H₃), 3.78 (s, 3H, 12-H₃), 3.03-3.14 (m, 1H, 5-H), 1.25 (d, 3H, 9-H₃) ppm.

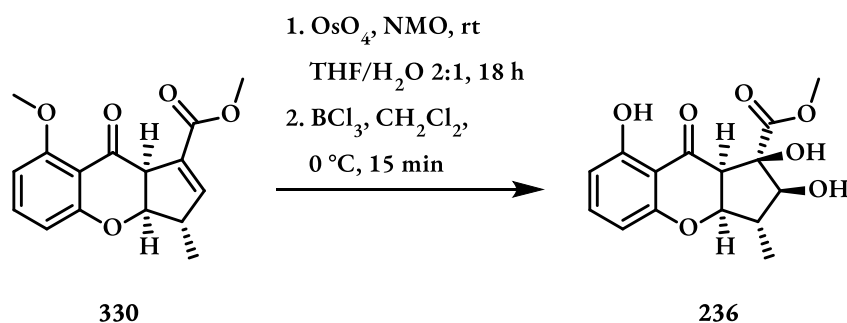
¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃; δ = 188.6 (8-C), 164.5 (10-C), 161.5 (1-C), 160.7 (8a-C), 146.1 (6-C), 136.1 (3-C), 133.7 (7-C), 112.3 (4a-C), 110.3 (4-C), 103.8 (2-C), 86.2 (5a-C), 56.2 (7a-C), 52.3 (11-C), 52.0 (12-C), 44.2 (5-C), 16.2 (9-C) ppm.

HRMS (ESI+): m/z calc. for C₁₆H₁₆O₅Na: 311.0895, found 311.0898.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ = 3005 (w), 2925 (w), 2895 (w), 1752 (s), 1709 (m), 1629 (s), 1604 (w), 1496 (s), 1462 (w), 1403 (w), 1357 (m), 1277 (s), 1236 (w), 1156 (w), 1134 (w), 1107 (s), 1073 (w), 1010 (w), 972 (w), 897 (w), 798 (m), 762 (w), 583 (w) cm⁻¹.

[α]: -56.3 (c 1.0, CHCl₃, for a sample with 97%ee).

E.3.93 Methyl(1*R*,2*S*,3*S*,3a*R*,9a*R*)-1,2,8-trihydroxy-3-methyl-9-oxo-1,2,3,3a,9,9a-hexahydrocyclopenta[*b*]chromene-1-carboxylate (236):



330 [288.30]	1.00 equiv.	55.5 μmol	16.0 mg
OsO₄ (2.5%/tert-butanol)	0.10 equiv.	5.55 μmol	0.01 ml
NMO [117.15]	2.00 equiv.	111 μmol	13.0 mg
BCl₃ (1M/CH ₂ Cl ₂)	1.08 equiv.	60.0 μmol	0.06 ml

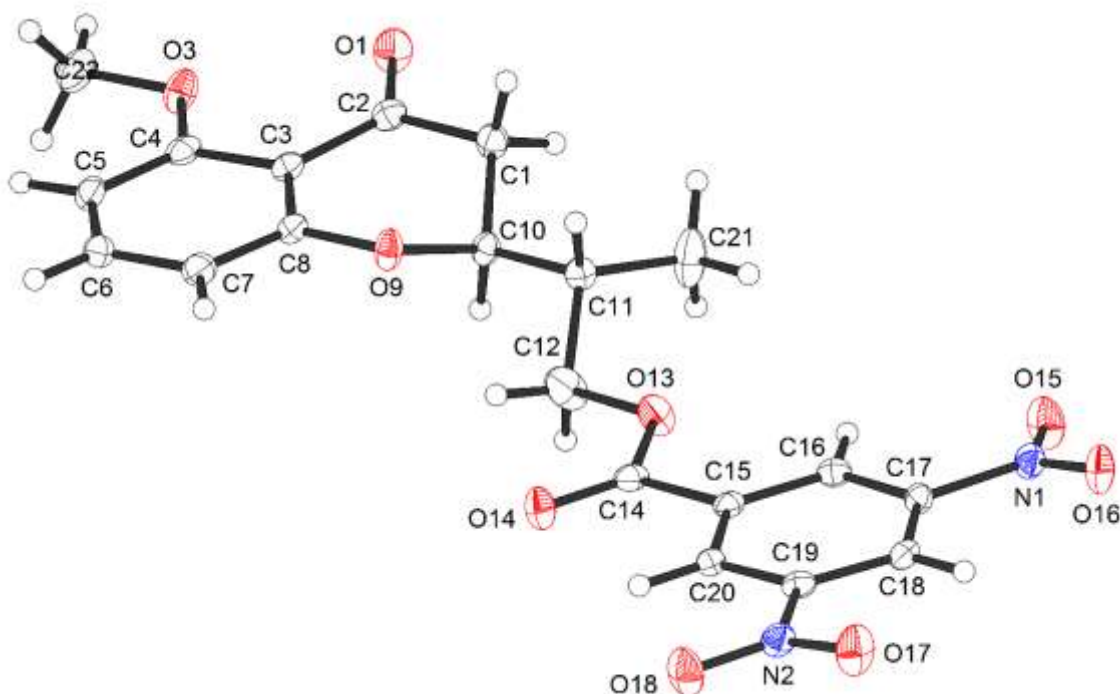
To a solution of **330** (16.0 mg, 55.5 μmol, 1.00 equiv.) and *N*-methylmorpholine *N*-oxide (13.0 mg, 0.111 mmol, 2.00 equiv.) in tetrahydrofuran (1 ml) was added water (0.5 ml) and osmium tetroxide solution (0.01 ml, 5.55 μmol, 0.10 equiv.). The brown solution was stirred at room

temperature for 18 h. Silica was added, all volatile components were removed and the crude product was purified over a short filter column (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 1:1). The intermediate diol was dissolved in dichloromethane (1 ml) and boron trichloride solution (0.06 ml, 60.0 μmol , 1.08 equiv.) was added at 0 °C. After 15 min, water (2 ml) was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x2 ml), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified via column chromatography (silica, *n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to obtain pure 6-epi-preussochromone D **236** (8.00 mg, 25.0 μmol , 45%) as colourless oil.

For analytical data see section E.2.63.

F X-Ray Crystallography

F.1 Alcohol 112



Crystal data

Identification code	EK481_0m
Habitus, colour	nugget, colourless
Crystal size	0.33 x 0.26 x 0.25 mm ³
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
Unit cell dimensions	$a = 17.7459(7) \text{ \AA}$ $b = 7.1311(3) \text{ \AA}$ $c = 16.2466(7) \text{ \AA}$
	$Z = 4$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 113.488(1)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	1885.62(14) Å ³
Cell determination	9970 peaks with Theta 2.5 to 25.3°.
Empirical formula	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₉
Moiety formula	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₉
Formula weight	430.36
Density (calculated)	1.516 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.122 mm ⁻¹
F(000)	896

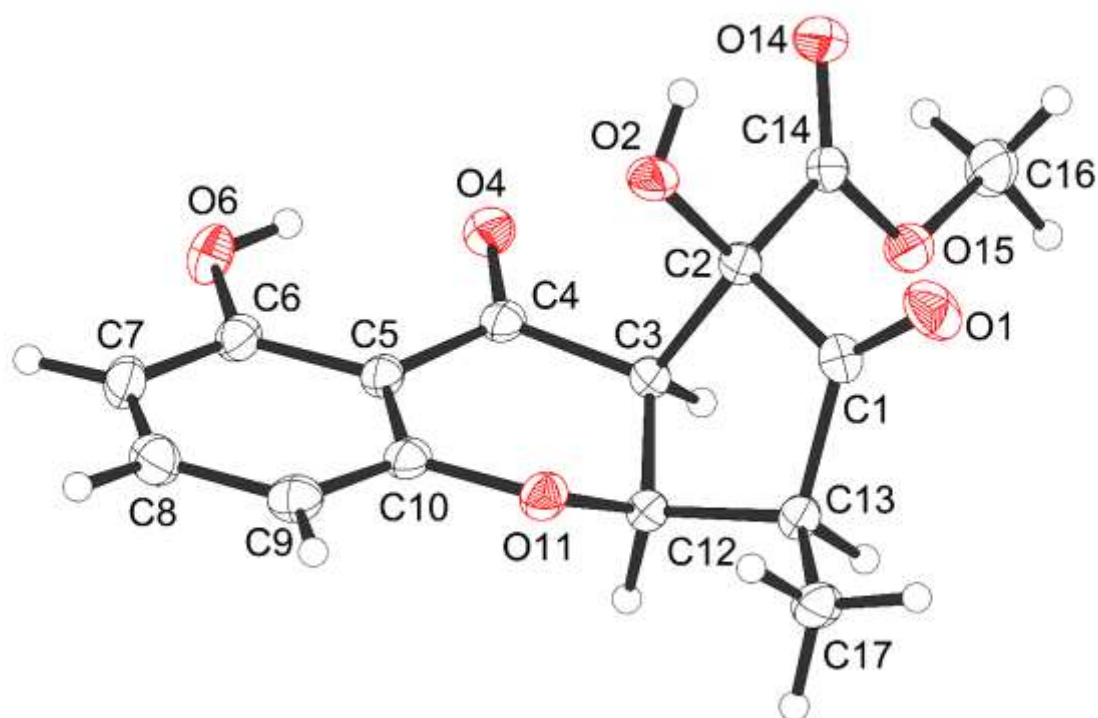
Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	110(2) K
Theta range for data collection	2.503 to 25.330°.
Index ranges	-21<= <i>h</i> <=21, -8<= <i>k</i> <=8, -19<= <i>l</i> <=19
Data collection software	APEX3 (Bruker AXS Inc., 2015) ^[154]
Cell refinement software	SAINT V8.37A (Bruker AXS Inc., 2015) ^[155]
Data reduction software	SAINT V8.37A (Bruker AXS Inc., 2015)

Solution and refinement:

Reflections collected	34177
Independent reflections	3435 [R(int) = 0.0264]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	3155 [<i>I</i> > 2(<i>I</i>)]
Reflections used for refinement	3435
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents ^[156]
Max. and min. transmission	0.7452 and 0.7119
Largest diff. peak and hole	0.277 and -0.294 e.Å ⁻³
Solution	dual space algorithm
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) ^[157] SHELXL-2016/6 (Sheldrick, 2016) ^[158] DIAMOND (Crystal Impact) ^[159] ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011) ^[160]
Data / restraints / parameters	3435 / 0 / 283
Goodness-of-fit on F ²	1.074
R index (all data)	wR2 = 0.0944
R index conventional [<i>I</i> >2sigma(<i>I</i>)]	R1 = 0.0366

F.2 3,5-*epi*-Preussochromon F (121)



Crystal data

Identification code	EK829
Habitus, colour	plate, colourless
Crystal size	0.27 x 0.05 x 0.04 mm ³
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	$a = 12.1155(3) \text{ \AA}$ $b = 10.1088(3) \text{ \AA}$ $c = 12.2188(4) \text{ \AA}$
Volume	1356.45(7) Å ³
Cell determination	15585 peaks with Theta 4.3 to 76.2°.
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₄ O ₇
Moiety formula	C ₁₅ H ₁₄ O ₇
Formula weight	306.26
Density (calculated)	1.500 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.028 mm ⁻¹
F(000)	640

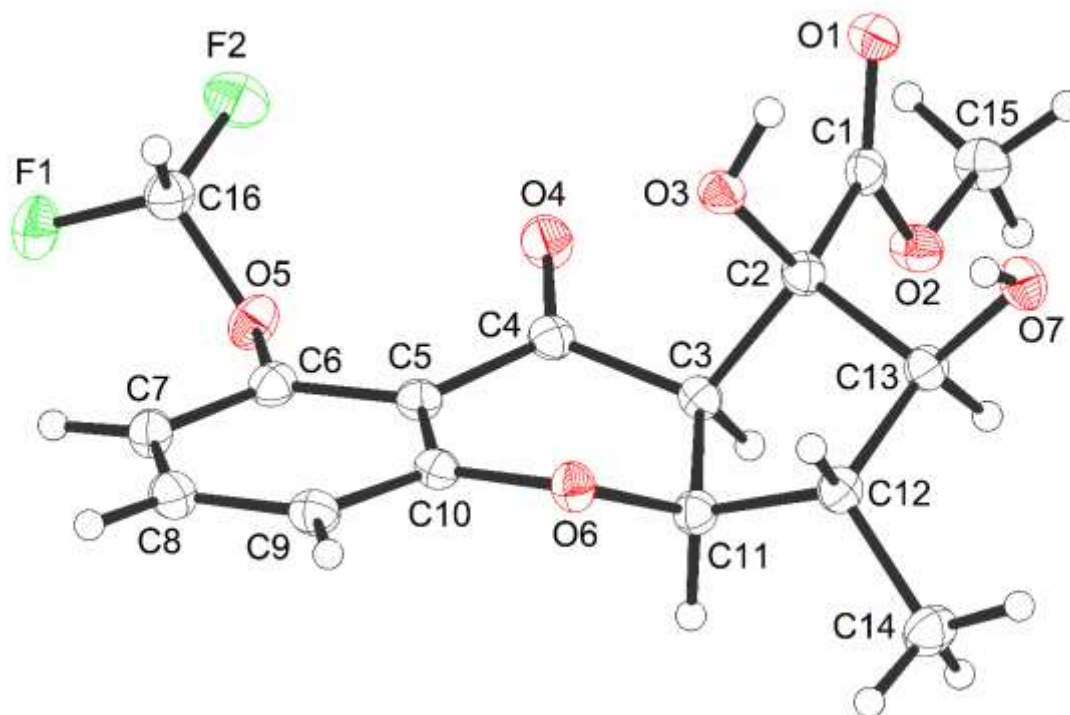
Data collection:

Diffractometer type	STOE STADIVARI
Wavelength	1.54178 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	4.309 to 75.588°.
Index ranges	-15<= <i>h</i> <=11, -12<= <i>k</i> <=11, -7<= <i>l</i> <=15
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016) ^[161]
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015) ^[162]
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016) ^[163] X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016) ^[164]

Solution and refinement:

Reflections collected	14565
Independent reflections	2761 [R(int) = 0.0347]
Completeness to theta = 67.679°	99.2 %
Observed reflections	2394 [I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	2761
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents ^[164]
Max. and min. transmission	0.8582 and 0.5344
Largest diff. peak and hole	0.385 and -0.205 e.Å ⁻³
Solution	intrinsic phases ^[157]
Refinement	Full-matrix least-squares on F ² ^[158]
Treatment of hydrogen atoms	CH ‘riding model’; OH located, isotropic
refinement	
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) ^[157] SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018) ^[158] DIAMOND (Crystal Impact) ^[159] ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011) ^[160]
Data / restraints / parameters	2761 / 97 / 229
Goodness-of-fit on F ²	1.082
R index (all data)	wR2 = 0.1088
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0386

F.3 10-*epi*-Preussochromon D (234)



Crystal data

Identification code	EK1209A
Habitus, colour	prism, colourless
Crystal size	0.21 x 0.12 x 0.08 mm ³
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	$a = 8.8431(3) \text{ \AA}$ $b = 8.7484(3) \text{ \AA}$ $c = 19.8164(7) \text{ \AA}$
Volume	1519.48(9) Å ³
Cell determination	17360 peaks with Theta 4.5 to 76.1°.
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₆ F ₂ O ₇
Moiety formula	C ₁₆ H ₁₆ F ₂ O ₇
Formula weight	358.29
Density (calculated)	1.566 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.204 mm ⁻¹
F(000)	744

Data collection:

Diffractometer type	STOE STADIVARI
---------------------	----------------

Wavelength	1.54186 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	4.503 to 75.447°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 11, -9 ≤ k ≤ 10, -24 ≤ l ≤ 16
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016) ^[161]
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015) ^[162]
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016) ^[163]
	X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016) ^[164]

Solution and refinement:

Reflections collected	15502
Independent reflections	3091 [R(int) = 0.0283]
Completeness to theta = 67.686°	99.7 %
Observed reflections	2659 [I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	3091.
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents ^[164]
Max. and min. transmission	0.8373 and 0.2650
Largest diff. peak and hole	0.331 and -0.231 e.Å ⁻³
Solution	intrinsic phases ^[157]
Refinement	Full-matrix least-squares on F ² ^[158]
Treatment of hydrogen atoms	CH calculated, constr., OH located, isotropic ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) ^[157] SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018) ^[158] DIAMOND (Crystal Impact) ^[159] ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011) ^[160]
Data / restraints / parameters	3091 / 0 / 236
Goodness-of-fit on F ²	1.053
R index (all data)	wR2 = 0.0888
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0321

G Literatur

- [1] A. Gaspar, M. J. Matos, J. Garrido; E. Uriarte; F. Borges, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960-4992.
- [2] a) P. Jaisankar, R. L. Gajbhiye, S. K. Mahato, D. Nandi, *Asian J. of Adv. Basic. Sci.* **2014**, *3*, 164-178. b) P. C. H. Hollman, I. C. W. Arts, *J. Sci. Food. Agric.* **2000**, *80*, 1081-1093.
- [3] a) K.-S. Masters, S. Bräse, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3717-3776. b) K. Krohn, S. Kouam, G. Kuigoua, H. Hussain, S. Cludius-Brandt, U. Flörke, T. Kurtán, G. Pescitelli, L. Di Bari, S. Draeger, B. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12121-12132.
- [4] J. Reis, A. Gaspar, N. Milhazes, F. Borges, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 7941-7957.
- [5] a) G. Chen, H. Z. Jin, X. F. Li, Q. Zhang, Y. H. Shen, S. K. Yan, W. D. Zhang, *Arch. Pharm. Res.* **2008**, *31*, 970-972. b) F. Yamasaki, S. Machida, A. Nakata, A. Nugroho, Y. Hirasawa, T. Kaneda, O. Shiota, N. Hagane, T. Sugizaki, H. Morita, *J. Nat. Med.* **2013**, *67*, 212-216.
- [6] a) A. M. Gamal-Eldeen, A. Abdel-Lateff, T. Okino, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2009**, *28*, 317-322. b) M. Isaka, M. Sappan, P. Auncharoen, P. Srikitikulchai, *Phytochem. Lett.* **2010**, *3*, 152-155.
- [7] L. Yang, L. Qiao, D. Xie, Y. Yuan, N. Chen, J. Dai, S. Guo, *Phytochemistry* **2012**, *76*, 92-97.
- [8] Y.-W. Sun, G.-M. Liu, H. Huang, P.-Z. Yu, *Phytochemistry* **2012**, *75*, 169-176.
- [9] a) C. Felgines, O. Texier, C. Morand, C. Manach, A. Scalbert, F. Régerat, C. Rémésy, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2000**, *279*, 1148-1154.
- [10] a) V. Siddaiah, C. V. Rao, S. Venkateswarlu, A. V. Krishnaraju, G. V. Subbaraju, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *14*, 2545-2551. b) V. Siddaiah, M. Maheswara, C. V. Rao, S. Venkateswarlu, G. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1288-1290.
- [11] C. A. Lipinski, C. E. Aldinger, T. A. Beyer, J. Bordner, D. F. Burdi, D. L. Bussolotti, P. B. Inskeep, T. W. Siegel, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2169-2177.
- [12] S. Emami, Z. Ghanbarimasir, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 539-563.
- [13] N. F. L. Machado, M. P. M. Marques, *Curr. Bioact. Compd* **2010**, *6*, 76-89.
- [14] F. Zhang, L. Li, S. Niu, Y. Si, L. Guo, X. Jiang, Y. Che, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 230-237.
- [15] M. E. Bungihan, M. A. Tan, M. Kitajima, N. Kogure, S. G. Franzblau, T. E. E. de la Cruz, H. Takayama, M. G. Nonato, *J. Nat. Med.* **2011**, *65*, 606-609.
- [16] K. B. Kang, H. W. Kim, J. W. Kim, W. K. Oh, J. Kim, S. H. Sung, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1048-1054.
- [17] Q. Luo, X.-H. Yang, Z.-L. Yang, Z.-C. Tu, Y.-C. Cheng, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4564-4574.
- [18] M. R. Rashid, J. A. Armstrong, A. I. Gray, P. G. Waterman, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3583-3588.

- [19] F. Arndt, G. Källner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, 202-206.
- [20] K. Ohkata, K. Ishimaru, Y.-G. Lee, K.-Y. Akiba, *Chem. Lett.* **1990**, 1725-1728.
- [21] Y.-G. Lee, K. Ishimaru, H. Iwasaki, K. Ohkata, K.-Y. Akiba, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2058-2066.
- [22] S. Hintz, J. Mattay, R. van Eldik, W.-F. Fu, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 8, 1583-1596.
- [23] B. C. Ranu, U. Jana, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6380-6386.
- [24] B. K. Corkey, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17168-17169.
- [25] A. V. Dubrovskiy, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3117-3119.
- [26] A. V. Dubrovskiy, R. C. Larock, *Tetrahedron* **2013**, 69, 2789-2798.
- [27] J. D. Butler, W. E. Conrad, M. W. Lodewyk, J. C. Fettingner, D. J. Dantillo, M. J. Kurth, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3410-3413.
- [28] P. S. Swaroop, G. N. Raut, R. G. Gonnade, P. Verma, R. S. Gokhale, D. S. Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5385-5394.
- [29] Y. Liu, C.-J. Zhou, Q. Li, H. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10362-10365.
- [30] R. Wildermuth, K. Speck, T. Magauer, *Synthesis* **2016**, 48, 1814-1824.
- [31] A. Vijayan, T. V. Baiju, E. Jijy, P. Prakash, M. Shimi, N. Joseph, P. M. Pihko, S. Varughese, K. V. Radhakrishnan, *Tetrahedron* **2016**, 72, 4007-4015.
- [32] E. Jijy, P. Prakash, M. Shimi, P. M. Pihko, N. Joseph, K. V. Radhakrishnan, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7349-7351.
- [33] S.-W. Xu, X.-W. Liu, X. Zuo, G. Zhou, Y. Gong, X.-L. Liu, Y. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 5328-5333.
- [34] J. Chen, J. Chen, F. Lang, X. Zhang, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, J. Liao, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4552-4553.
- [35] T. Korenaga, K. Hayashi, Y. Akaki, R. Maenishi, T. Sakai, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2022-2025.
- [36] T. Mino, M. Hashimoto, K. Uehara, Y. Naruse, S. Kobayashi, M. Sakamoto, T. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4562-4564.
- [37] Q. He, C. M. So, Z. Bian, T. Hayashi, J. Wang, *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 540-543.
- [38] L. Meng, M. Y. Jin, J. Wang, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4986-4989.
- [39] T. Mühlhäuser, A. Savin, W. Frey, A. Baro, A. J. Schneider, H.-G. Döteberg, F. Bauer, A. Köhn, S. Laschat, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 13468-13480.
- [40] J. C. Holder, A. N. Marziale, M. Gatti, B. Mao, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 74-77.

- [41] F. Han, G. Chen, X. Zhang, J. Liao, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2928-2931.
- [42] L. G. DeRatt, M. Pappoppula, A. Aponick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 8416-8420.
- [43] L. Meng, K. Y. Ngai, X. Chang, Z. Lin, J. Wang, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1155-1159.
- [44] Y. Guan, J. Attard, A. E. Mattson, *Chem. Eur. J.* **2019**, 26, 1742-1747.
- [45] M. K. Brown, S. J. Degrado, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5306-5310.
- [46] C. Vila, V. Hornillos, M. Fananás-Mastral, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5933-5935.
- [47] A. M. Hardman-Baldwin, M. D. Visco, J. M. Wieting, C. Stern, S.-I. Kondo, A. E. Mattson, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3766-3769.
- [48] J. W. Attard, K. Osawa, Y. Guan, J. Hatt, S.-I. Kondo, A. E. Mattson, *Synthesis*, **2019**, 51, 2107-2115.
- [49] T. Fischer, J. Bamberger, M. Gómez-Martínez, D. G. Piekarski, O. G. Mancheno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 3217-3221.
- [50] B. M. Trost, E. Gnanamani, C. A. Kalnmals, C.-I. Hung, J. S. Tracy, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 1489-1493.
- [51] J. Liu, Z. Li, P. Tong, Z. Xie, Y. Zhang, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1632-1643.
- [52] Z. Guo, Z. She, C. Shao, L. Wen, F. Liu, Z. Zheng, Y. Lin, *Magn. Reson. Chem.* **2007**, 45, 777-780.
- [53] P. Truong, C. S. Shanahan, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3608-3611.
- [54] R. Bernini, E. Mincione, A. Sanetti, M. Mezzetti, P. Bovicelli, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1087-1090.
- [55] C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3258-3260.
- [56] M. Regitz, *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 676, 101-109.
- [57] L. A. Stubbing, F. F. Li, D. P. Furkert, V. E. Caprio, M. A. Brimble, *Tetrahedron* **2012**, 68, 6948-6956.
- [58] A. Saba, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 695-699.
- [59] R. Gleiter, G. Krennrich, M. Langer, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1019-1020.
- [60] P. M. Truong, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6468-6472.
- [61] L. Selter, K. Harms, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 8, 1215-1230.
- [62] a) M. Zak, E. J. Hanan, P. Lupardus, D. G. Brown, C. Robinson, M. Siu, J. P. Lyssikatos, F. A. Romero, G. Zhao, T. Kellar, R. Mendonca, N. C. Ray, S. C. Goodacre, P. H. Crackett,

- N. McLean, C. A. Hurley, P.-W. Yuen, Y.-X. Cheng, X. Liu, M. Liimatta, P. B. Kohli, J. Nonomiya, G. Salmon, G. Buckley, J. Lloyd, P. Gibbons, N. Ghilardi, J. R. Kenny, A. Johnson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 1522-1531.
- [63] R. Blöcher, K. M. Wagner, R. R. Gopireddy, T. R. Harris, H. Wu, B. Barnych, S. H. Hwang, Y. K. Xiang, E. Proschak, C. Morisseau, B. D. Hammock, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3541-3550.
- [64] T. Sifferlen, R. Koberstein, E. Cottreel, A. Boller, T. Weller, J. Gatfield, C. Brisbare-Roch, F. Jenck, C. Boss, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3857-3863.
- [65] F. R. Leroux, B. Manteau, J.-P. Vors, S. Pazenok, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, No. 13.
- [66] G. Lalic, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4921-4923.
- [67] G. Lalic, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4894-4896.
- [68] Y. Jeong, Y. Moon, S. Hong, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3252-3255.
- [69] P. Bichovski, T. M. Haas, M. Keller, J. Streuff, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *24*, 5673-5683.
- [70] U. Albrecht, M. Lalk, P. Langer, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1531-1536.
- [71] F. Erben, M. Wurster, M. Lalk, U. Lindequist, M. Sonneck, K. Kónya, T. Patonay, P. Langer, *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 345-349.
- [72] V. Rai, I. N. N. Namboothiri, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2335-2338.
- [73] M. Charpentier, J. Jauch, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6614-6623.
- [74] S.-I. Kiyooka, Y. Kaneko, K.-I. Kume, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4927-4930.
- [75] M. Fischer, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5692-5695.
- [76] J. Wu, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 336-340.
- [77] J. T. Edwards, R. R. Merchant, K. S. McClymont, K. W. Knouse, T. Qin, L. R. Malins, B. Vokits, S. A. Shaw, D.-H. Bao, F.-L. Wei, T. Zhou, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nature* **2017**, *545*, 213-218.
- [78] T. Ibuka, T. Aoyagi, F. Yoneda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *20*, 1452-1454.
- [79] B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Organic Reactions* **2004**, *41*, 138-190.
- [80] N. Fujii, H. Habashita, N. Shigemori, A. Otaka, T. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4969-4972.
- [81] C. E. McIntosh, I. Martínez, T. V. Ovaska, *Synlett* **2004**, *14*, 2579-2581.
- [82] J. DeRuiter, R. F. Borne, C. A. Mayfield, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 145-151.

- [83] M. A. M. Behnam, D. Graf, R. Bartenschlager, D. P. Zlotos, C. D. Klein, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9354-9370.
- [84] M. F. McLaughlin, E. Massolo, S. Liu, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2645-2651.
- [85] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nature Protocols* **2007**, *2*, 2451-2458.
- [86] D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6917-6918.
- [87] K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 395-398.
- [88] K. Burgess, J. Cassidy, M. J. Ohlmeyer, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1020-1027.
- [89] K. H. Schulte-Elte, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 153-165.
- [90] B. Du, C. Yuan, T. Yu, L. Yang, Y. Yang, B. Liu, S. Qin, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2613-2622.
- [91] J. M. Warrington, L. Barriault, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4589-4592.
- [92] S. Bartel, F. Bohlmann, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 685-688.
- [93] D. Friedrich, F. Bohlmann, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1369-1392.
- [94] E. A. Hecker, *Diss. Abst. Int.* **2009**, *69*, 5410.
- [95] F. Kido, T. Abiko, M. Kato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, *23*, 2989-2994.
- [96] D. Pauluth, H. M. R. Hoffmann, *Liebigs Ann.* **1985**, *4*, 756-764.
- [97] Y. Fujita, T. Nakai, *Synthesis* **1983**, *12*, 997-1000.
- [98] H. A. Chapman, K. Herbal, W. B. Motherwell, *Synlett* **2010**, *4*, 595-598.
- [99] P. Wipf, S. Ribe, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1713-1716.
- [100] D. Y. Kondakov, E. I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771-10772.
- [101] B. Appel, N. N. R. Saleh, P. Langer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1221-1236.
- [102] E. Ullah, B. Appel, C. Fischer, P. Langer, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9694-9700.
- [103] S. Reim, M. Adeel, I. Hussain, M. A. Yawer, Z. Ahmed, A. Villinger, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4901-4904.
- [104] Q. Sha, H. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7547-7551.
- [105] Q. Sha, H. Arman, M. P. Doyle, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 108-111.
- [106] Q. Sha, H. Arman, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3876-3879.
- [107] Q. Sha, H. Liu, Y. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1627-1631.
- [108] Q. Sha, J. Wang, M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11288-11297.

- [109] Bordwell pK_s-Tabelle: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>
- [110] C. Ahn, R. Correia, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1751-1753.
- [111] K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651.
- [112] S. Iguchi, H. Nakai, M. Hayashi, H. J. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1363-1364.
- [113] A. B. Millham, M. J. Kier, M. Leon, R. Karmakar, Z. D. Stempel, G. C. Micalizio, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 567-570.
- [114] S. Sayama, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2115-2124.
- [115] T. Fukuzawa, Y. Ando, K. Ohmori, T. Hayashi, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1470-1473.
- [116] C. Xu, A. Han, S. E. Reisman, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3793-3796.
- [117] A. Doutheau, J. Gore, J. Diab, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 329-338.
- [118] M. Zurro, S. Asmus, S. Beckendorf, C. Mück-Lichtenfeld, O. G. Mancheno, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13999-14002.
- [119] M. Zurro, S. Asmus, J. Bamberger, S. Beckendorf, O. G. Mancheno, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3785-3793.
- [120] S. E. Denmark, T. Kobayashi, C. S. Regens, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4745-4759.
- [121] A. Solladié-Cavallo, A. G. Csaky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1585-2589.
- [122] E. Kerste, M. P. Beller, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, ASAP.
- [123] F. Liu, J. Zhong, Y. Zhou, Z. Gao, P. J. Walsh, X. Wang, S. Ma, S. Hou, S. Liu, M. Wang, M. Wang, Q. Bian, *Chem. Eur. J.* **2017**, *24*, 2059-2064.
- [124] C. Dai, J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 140-145.
- [125] J. H. Byers, A. DeWitt, C. G. Nasveschuk, J. E. Swigor, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6587-6590.
- [126] Y. Murofushi, M. Kimura, Y. Iljima, M. Yamazaki, M. Kaneko, **1987**, *35*, 4442-4453.
- [127] K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2549-2551.
- [128] H. Kakiya, S. Nishimae, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8807-8815.
- [129] S. A. Babu, M. Yasuda, I. Shibata, A. Baba, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4475-4478.
- [130] M. Shindo, Y. Sato, R. Koretsune, T. Yoshikawa, K. Matsumoto, K. Itoh, K. Shishido, *Chem. Pharm. Bullet.* **2003**, *51*, 477-478.
- [131] L. Töke, Z. M. Jászay, I. Petneházy, G. Clementis, G. D. Verekey, I. Kövesdi, A. Rockenbauer, K. Kováts, *Tetrahedron* **2003**, *51*, 9167-9178.

- [132] T. Okazoe, J.-I. Hibino, K. Takai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5581-5584.
- [133] L.-G. Meng, K. Tang, H.-F. Liu, J. Xiao, S. Xue, *Synlett* **2010**, 12, 1833-1836.
- [134] T. Peez, J.-N. Luy, K. Harms, R. Tonner, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 17686-17690.
- [135] R. Meier, D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11251-11255.
- [136] I. Fleming, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 327-328.
- [137] H. Golchoubian, F. Hosseinpour, *Molecules* **2007**, 12, 304-311.
- [138] M. Frigero, M. Santagostino, S. Sputore, *Org. Lett.* **1999**, 64, 4537-4538.
- [139] N. E. Searle, *Org. Synth.* **1956**, 36, 25.
- [140] F. Bravo, F. E. McDonald, W. A. Neiwert, B. Do, K. I. Hardcastle, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2123-2126.
- [141] R. . Murray, R. Jeyaraman, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2847-2853.
- [142] S. Kiyooka, Y. Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, M. Nakano, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2276.
- [143] E. Kerste, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2019**, 21, 4374-4377.
- [144] K. Takai, Y. Nawate, T. Okabayashi, H. Nakatsuji, A. Iida, Y. Tanabe, *Tetrahedron* **2009**, 65, 5596-5607.
- [145] B. D. Schwartz, J. R. Denton, Y. Lian, H. M. L. Davies, C. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8329-8332.
- [146] K. Kundu, M. P. Doyle, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17, 574-577.
- [147] G. Zhu, G. Xu, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11867-11871.
- [148] B. Fan, J. F. Trant, A. D. Wong, E. R. Gillies, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10116-10123.
- [149] N. J. Van Zee, V. Dragojlovic, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3190-3193.
- [150] J. Almaliti, A. A. Al-Hamashi, A. T. Negmeldin, C. L. Hanigan, L. Perera, M. K. H. Pflum, R. A. Casero, L. M. V. Tillekeratne, *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 10642-10660.
- [151] B. A. Shainyan, Z. Rappaport, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3421-3428.
- [152] P. Li, J. Zhao, L. Shi, J. Wang, X. Shi, F. Li, *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1-9.
- [153] S. Nobujiro, S. Fumihiro, T. Yuho, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 777-778.
- [154] APEX3, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2016**.
- [155] SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2015**.
- [156] SADABS. Bruker AXS area detector scaling and absorption correction, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2016**.

- [157] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr A Found Adv* **2015**, 71, 3.
- [158] G. M. Sheldrick, *Acta crystallographica. Section C, Structural chemistry* **2015**, 71, 3.
- [159] K. Brandenburg, *Diamond - Crystal and Molecular Structure Visualization*, Crystal Impact - Dr. H. Putz & Dr. K. Brandenburg GbR, Bonn, Germany, **2014**.
- [160] C. B. Hübschle, G. M. Sheldrick, B. Dittrich, *Journal of applied crystallography* **2011**, 44, 1281.
- [161] *X-Area Pilatus3_SV*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**.
- [162] *X-Area Recipe*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2015**.
- [163] *X-Area Integrate*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**.
- [164] *X-Area LANA*, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**.